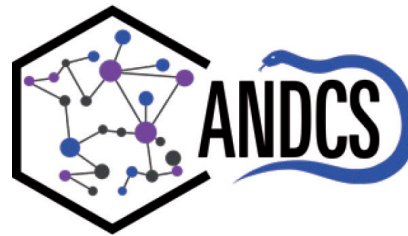


## L'actualité scientifique vue par les étudiants de l'Association Nationale des Doubles Coursus en Santé

*Some scientific highlights: a selection by MD/Pharmacy-PhD students*

► L'ANDCS (Association Nationale des Doubles Coursus en Santé) est une association qui a pour objectif principal de rassembler les étudiants et jeunes professionnels de santé possédant ou poursuivant une double formation, à la fois en santé et en sciences. Elle intervient dans la promotion des interactions entre les disciplines médicales et les sciences fondamentales et encourage les approches multidisciplinaires. Tous les ans se tient le congrès annuel de l'ANDCS. Organisé une fois par an depuis 2012, il a pour objectif d'apporter aux adhérents une culture scientifique généraliste en proposant des interventions par des chercheurs de renommée internationale, des ateliers de réflexion autour de sujets d'actualités et des moments d'échanges privilégiés avec de nombreux acteurs de la recherche translationnelle, fondamentale et du soin.

## Partenariat médecine/sciences - Association Nationale des Doubles Coursus en Santé (62)



Contact : [contact@andcs.org](mailto:contact@andcs.org)  
Série coordonnée par Claire Deligne et Sophie Sibérel

Ainsi, cet événement offre une opportunité unique aux adhérents de rencontrer des chercheurs de haut niveau dans une ambiance conviviale, mais aussi de rencontrer étudiants et professionnels provenant de toute la France et ainsi de renforcer considérablement le réseau national. C'est également l'occasion d'offrir aux adhérents une interaction privilégiée avec les laboratoires de recherche et industries de rattachement des intervenants. Ce congrès est également une occasion pour des étudiants en Master 2 ou en Thèse de présenter leurs travaux. Nous avons cette année désigné 4 lauréats à qui nous donnons l'opportunité d'écrire une brève au sein du journal *médecine/sciences*. ◀

## Effet pro-apoptotique d'un anticorps monoclonal ciblant un épitope de la large boucle extracellulaire du CD81 dans les lymphomes T cutanés

► Parmi les lymphomes T périphériques (LPT), les lymphomes T cutanés (LTC), tels que le mycosis fongoïde (MF) et le syndrome de Sézary (SS), ont un mauvais pronostic aux stades avancés. Seuls deux anticorps monoclonaux (AcM), ciblant CD30 et CCR4 [1, 2], sont autorisés pour le traitement des LTC/LPT, et d'autres font l'objet d'études précliniques ou d'essais cliniques [3]. CD81, une protéine membranaire de la famille des tétraspanines, est surexprimée dans

les lymphomes B. Il a été démontré que l'AcM commercial anti-CD81 5A6, qui se fixe sur un épitope de la large boucle extracellulaire (ou LEL, pour *large extracellular loop*) du CD81, inhibe la croissance des lymphomes B *in vivo*, avec une efficacité similaire à celle du Rituximab (AcM anti-CD20) utilisé en pratique clinique [4]. Nous avons constaté que les lymphocytes T néoplasiques du SS surexpriment la molécule CD81 par rapport aux lymphocytes T sains, au repos ou activés. Nous avons alors cherché à étudier l'effet de l'engagement du CD81 par l'anticorps 5A6 sur des lignées tumorales de SS et de MF (HUT78, Seax et MyLa). Nous avons montré que l'AcM 5A6 induit l'apoptose des lignées tumorales SS/MF tout en préservant les lymphocytes T sains. Contrairement à l'anticorps témoin,



l'AcM 5A6 induit dans les cellules traitées une augmentation de l'expression de la caspase 3 clivée suggérant un mécanisme d'apoptose. Le clone anti-CD81 1D6 qui cible un autre épitope de la LEL n'a pas été capable d'induire l'apoptose des lymphocytes T néoplasiques du SS/MF, démontrant une action dépendante de l'épitope reconnu par le 5A6. Ces résultats préliminaires suggèrent que le ciblage de l'épitope de CD81 reconnu par l'AcM 5A6 pourrait représenter une nouvelle stratégie thérapeutique pour traiter les LTC. D'autres études doivent être menées pour évaluer la toxicité de l'AcM 5A6 sur des cellules saines non lymphoïdes, et confirmer l'effet induit *in vivo*. ♦

### Pro-apoptotic effect of a monoclonal antibody targeting an epitope of the large extracellular loop of CD81 in cutaneous T-Cell Lymphomas

## RÉFÉRENCES

1. Prince HM, et al. *Lancet* 2017 ; 390 : 555-66.
2. Duvic M, et al. *Blood* 2015 ; 125 : 1883-9.
3. Decroos A, et al. *Haematologica* 2023 ; 108 : 2830-36.
4. Vences-Catalán F, et al. *J Exp Med* 2019 ; 216 : 1497-508.

Alexia Ajamian<sup>1,2</sup>, Jérôme Giustiniani<sup>1</sup>, Nicolas Ortonne<sup>1</sup>

M1 Master Infection Biology, université de Montpellier

<sup>1</sup>Inserm U955, Institut Mondor de recherche biomédicale (IMRB), équipe Ortonne (*Neurofibromatosis and Lymphoma Oncogenesis*), Hôpital Henri Mondor, Créteil, France

<sup>2</sup>Paris Est Creteil University, Créteil, France

[alexia.ajamian@inserm.fr](mailto:alexia.ajamian@inserm.fr)

[jerome.giustiniani@inserm.fr](mailto:jerome.giustiniani@inserm.fr)

[nicolas.ortonne@aphp.fr](mailto:nicolas.ortonne@aphp.fr)

## Dynamiques spatiotemporelles des ESCRT-III au cours de la cytokinèse

> La cytokinèse, division du cytoplasme dans les dernières phases de la méiose et de la mitose, est achevée par l'abscission du pont intercellulaire qui connecte les cellules filles entre elles. La fission membranaire est effectuée de l'intérieur par la polymérisation de filaments protéiques de protéines ESCRT-III [1]. La majorité des 12 sous-unités humaines d'ESCRT-III sont nécessaires à l'abscission [2] et sont recrutées au centre du pont dans le *midbody* (MB), pour y polymériser en un cône resserrant la membrane, mais le mécanisme précis reste obscur. Une étude *in vitro* conduite sur des liposomes a proposé un recrutement séquentiel des ESCRT-III de levure pour aboutir à la fission membranaire [3]. Nous avons recherché si cette séquence existe au cours de la cytokinèse dans des cellules humaines. Pour cela, nous avons étudié quatre ESCRT-III, les deux homologues humaines débutant la séquence *in vitro* (CHMP3/CHMP4B), et les deux la finissant (CHMP1B/IST1), par immunofluorescence indirecte sur des cellules HeLa fixées, avec des anticorps spécifiques de ces quatre sous-unités. En comparant systématiquement leur localisation deux par deux au cours des différents stades

de l'abscission, nous avons mis en évidence leur recrutement simultané au MB ou au cône. Cependant, nous avons observé des différences dans leur localisation relative à l'intérieur du cône. En effet, nous avons montré que CHMP1B et IST1 sont enrichis dans le cône par rapport au MB, au contraire de CHMP3 et CHMP4B présents en quantité similaire entre le cône et le MB. Ce travail propose une nouvelle caractérisation de la dynamique des ESCRT-III au cours de la cytokinèse dans les cellules humaines. ♦

### Spatiotemporal Dynamics of ESCRT-III During Cytokinesis

## RÉFÉRENCES

1. Andrade V, Echarid A. *Front Cell Dev Biol* 2022 ; 10 : 1046617.
2. Morita E, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010 ; 107 : 12889-94.
3. Pfitzner AK, et al. *Cell* 2020 ; 182 : 1140-55.

Cyprien Noble

Master 2, Institut Pasteur CNRS UMR3691, Unité trafic membranaire et division cellulaire (Dir. Arnaud Echarid)

[noblecyprien@gmail.com](mailto:noblecyprien@gmail.com)

## Hétérogénéité anatomique et fonctionnelle des vésicules synaptiques au sein des interneurons cholinergiques du striatum

> Le striatum, structure majeure du système nerveux central, est impliqué dans de nombreux processus physiologiques, tels que l'action dirigée vers un but, l'apprentissage ou encore la locomotion, mais également dans de nombreuses pathologies, telles que la maladie de Parkinson, l'addiction ou encore les troubles du comportement alimentaire [1]. Au sein du striatum on retrouve une population neuronale particulière : les interneurons cholinergiques (ICS). Ces interneurons présentent la particularité d'exprimer à la fois le transporteur vésiculaire d'acétylcholine VACHT et le transporteur vésiculaire de glutamate VGLUT3, et donc de libérer ces deux neurotransmetteurs. Or l'acétylcholine et le glutamate ont des effets opposés sur la libération de dopamine [2]. Cette co-transmission acétylcholine/glutamate suggère ainsi un niveau sophistiqué de régulation des fonctions striatales. Pour autant, les caractéristiques morphologiques et fonctionnelles de cette co-transmission ne sont pas encore comprises. La théorie de la synergie vésiculaire plaide en faveur d'une co-libération [3] et donc d'une population unique de vésicules exprimant à la fois VACHT et VGLUT3. À l'inverse, des données obtenues dans le noyau interpédonculaire suggèrent une libération différentielle d'acétylcholine et de glutamate depuis l'habénula médiale [4] et donc des populations séparées de vésicules. Nous avons montré grâce à la microscopie de super-résolution que 34 % des vésicules synaptiques cholinergiques présentent à la fois

VACHT et VGLUT3, 40 % des vésicules synaptiques des interneurons cholinergiques expriment uniquement VACHT, tandis que 26 % n'expriment que VGLUT3 [5]. Ainsi, ces résultats ouvrent la voie vers une meilleure compréhension du réseau neuronal striatal : les ICS pourraient libérer simultanément mais également différemment l'acétylcholine et le glutamate. ♦

### Anatomical and functional heterogeneity of synaptic vesicles within cholinergic interneurons of the striatum

#### RÉFÉRENCES

1. Favier M, et al. Cholinergic dysfunction in the dorsal striatum promotes habit formation and maladaptive eating. *J Clin Invest* 2020 ; 130 : 6616-30.
2. Sakae DY, et al. The absence of VGLUT3 predisposes to cocaine abuse by increasing dopamine and glutamate signaling in the nucleus accumbens. *Molecular Psychiatry* 2015 ; 20 : 1448-59.
3. El Mestikawy S, et al. From glutamate co-release to vesicular synergy: Vesicular glutamate transporters. *Nat Rev Neurosci* 2011 ; 12 : 204-16.
4. Ren J, et al. Habenula « cholinergic » neurons co-release glutamate and acetylcholine and activate postsynaptic neurons via distinct transmission modes. *Neuron* 2011 ; 69 : 445-52.
5. Cristofari P, et al. Nanoscopic distribution of VACHT and VGLUT3 in striatal cholinergic varicosities suggests colocalization and segregation of the two transporters in synaptic vesicles. *Front Mol Neurosci* 2022 ; 15 : 991732.

Mazarine Desplanque

Sorbonne Université - CNRS UMR 8246 - Inserm U1130 -  
Neuroscience Paris Seine - Institut de biologie Paris Seine  
(NPS - IBPS), Paris, France.

École de l'Inserm Pharmacie-Sciences  
[mazarine.desplanque@sorbonne-universite.fr](mailto:mazarine.desplanque@sorbonne-universite.fr)



Avec m/s, vivez en direct  
les progrès et débats  
de la biologie et de la médecine

CHAQUE MOIS / AVEC LES ARTICLES DE RÉFÉRENCE DE M/S  
CHAQUE JOUR / SUR [WWW.MEDECINESCIENCES.ORG](http://WWW.MEDECINESCIENCES.ORG)

Abonnez-vous sur  
[www.medecinesciences.org](http://www.medecinesciences.org)



## Des nanobodies biparatopiques pour moduler l'activité de mGlu5

> Les maladies neurologiques constituent un enjeu de santé publique majeur et, avec le vieillissement de la population, cette tendance est appelée à s'intensifier. Ces maladies sont extrêmement difficiles à traiter, du fait de la complexité de la physiologie cérébrale ainsi que des difficultés d'acheminement des médicaments au système nerveux central (SNC). La barrière hémato-encéphalique (BHE) limite en effet le passage des molécules thérapeutiques, en particulier des anticorps. Les nanobodies (Nb) ont récemment été le sujet de nombreuses recherches évaluant leur potentiel pharmacologique dans des maladies de ce type [1]. Ces fragments d'anticorps à chaîne lourde unique, présents chez les camélidés, sont dix fois plus petits que les Ig (immunoglobulines) G classiques, tout en maintenant une haute spécificité pour leur cible. Des données préliminaires suggèrent que leur petite taille leur permettrait de traverser la BHE, et en ferait une classe thérapeutique particulièrement adaptée au SNC. Nous avons récemment généré par immunisation d'un lama de multiples Nb ciblant les récepteurs mGluR, une classe de récepteurs du glutamate impliqués dans la physiologie neuronale. Ces Nb sont capables, de par leur fixation, d'influencer la conformation de leur cible et de l'activer ou l'inactiver par des effets de modulation allostérique [2, 3]. Des approches de modélisation informatique des interactions mGluR-Nb, nous ont

permis d'identifier les sites de fixation et mécanismes de modulation de ces différents Nb [4]. En nous fondant sur ces modélisations structurales, nous avons combiné différentes paires de Nb ciblant des épitopes distincts par fusion génétique et créé des constructions biparatopiques. Ces constructions ont présenté des affinités et efficacités pharmacologiques supérieures aux Nb monomériques. Une construction en particulier a démontré une dose efficace de l'ordre du nanomolaire, ainsi qu'une capacité à passer la BHE. L'évaluation de son potentiel thérapeutique est en cours dans des modèles murins d'anxiété et d'Alzheimer. ♦

### Biparatopic nanobodies for the modulation of the mGlu5 receptor

#### RÉFÉRENCES

1. Zheng F, et al. *Front Immunol* 2022 ; 13 : 978513.
2. Scholler P, et al. *Nat Commun* 2017 ; 8 :1967.
3. Haubrich J, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2021 ; 118 : e2105848118.
4. Eshak, et al. *J Chem Inf Model* 2024. doi: 10.1021/acs.jcim.3c01620.

Léo Pion

Institut de génomique fonctionnelle,  
Université de Montpellier, CNRS

[leo.pion@igf.cnrs.fr](mailto:leo.pion@igf.cnrs.fr)



**Avec m/s, vivez en direct  
les progrès et débats  
de la biologie et de la médecine**

CHAQUE MOIS / AVEC LES ARTICLES DE RÉFÉRENCE DE M/S  
CHAQUE JOUR / SUR [WWW.MEDECINESCIENCES.ORG](http://WWW.MEDECINESCIENCES.ORG)

Abonnez-vous sur  
**[www.medecinesciences.org](http://www.medecinesciences.org)**