



anticorps de capture pour Tau et d'un anticorps de détection contre l'A β (dans une région non impliquée dans la liaison à Tau). Les agrégats Tau-A β sont mesurables dans les fractions solubles d'extraits de tissu cérébral provenant d'un petit nombre de sujets témoins et de patients atteints de la maladie d'Alzheimer, sans cependant qu'il y ait de différence quantifiable entre les deux [5]. Enfin, par immunohistochimie en microscopie confocale, ils ont vérifié la coexpression de A β et Tau dans une sous-population de neurones du cortex entorhinal présentant des DNF.

Ces données remettent en question le modèle standard de la cascade amyloïde selon lequel le précurseur du peptide amyloïde (APP) est une protéine (un récepteur) membranaire à un seul domaine extracellulaire à partir duquel le peptide A β , dont la séquence est intramembranaire, est sécrété après clivage amyloïdogénique par les sécrétases β et γ . Cependant, une telle localisation

n'a jamais été observée dans le cerveau humain alors que les anticorps anti-APP y marquent des granules intracytoplasmiques intraneuronaux; cela serait compatible avec la présence de peptide A β intraneuronal dans un *pool* soluble. Celui-ci pourrait ensuite interagir avec la protéine Tau soluble, affecter son état de phosphorylation et agir comme site de nucléation dans la formation de dépôts insolubles A β -Tau. De ces dépôts aux DNF, il ne reste qu'un pas à franchir pour faire le lien entre les théories à la base des deux atteintes neuropathologiques majeures de la maladie d'Alzheimer. Les auteurs concluent avec enthousiasme que la prévention précoce de la maladie d'Alzheimer devra passer par la mise au point de stratégies tendant à interférer avec la liaison entre l'A β et la protéine Tau.

Le fait qu'il n'existe pas à l'heure actuelle de diagnostic précoce de la maladie et que les agrégats A β -Tau sont retrouvés en quantité équivalentes dans les extraits

solubles de cerveau des sujets témoins et des patients conduit cependant à modérer cet enthousiasme. Quoi qu'il en soit, cette étude a le mérite de proposer une hypothèse unificatrice, acceptable par les Baptistes comme par les Tauistes, qui permet d'avancer dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer (ou de Fischer !). ♦

A β /tau soluble complexes to solve the insoluble question of Alzheimer's disease primary cause

RÉFÉRENCES

1. <http://www.alzheimer-montpellier.org/historique.html>
2. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 1992; 256: 184-5.
3. Tiraboschi P, Hansen LA, Thal LJ, Corey-Bloom J. The importance of neuritic plaques and tangles to the development and evolution of AD. *Neurology* 2004; 62: 1984-9.
4. Guo JP, Arai T, Miklossy J, McGeer PL. A β and tau form soluble complexes that may promote self aggregation of both into the insoluble forms observed in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 1953-8.
5. Guo JP, Arai T, Miklossy J, McGeer PL. Supplementary material. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; online.

NOUVELLE

Micro-ARN : ribo-régulateurs de l'homéostasie du glucose

Benoit R. Gauthier, Claes B. Wollheim

► Depuis peu, les petits ARN non codants (ARNnc), molécules cellulaires apparemment superflues, se sont révélés essentiels dans la régulation des gènes. En particulier, les micro-ARN (miARN, ARNnc d'environ 21 à 22 nucléotides) sont impliqués dans le contrôle du développement, la différenciation des cellules souches en cellules neuronales et adipocytes ainsi que dans l'apoptose, la prolifération et le cancer [1, 2]. L'étude de Poy *et al.*, parue en 2004 dans la revue *Nature* [3], souligne l'implication des miARN dans une autre fonction spécialisée: l'exocytose, étape finale de la sécrétion régulée par les cellules. Les auteurs démontrent

que la sécrétion d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans est contrôlée par le miR-375 fortement exprimé dans ce micro-organe. L'insuline étant l'hormone qui régule la glycémie, cela impliquerait qu'un dérèglement du miR-375 pourrait engendrer le développement du diabète de type 2 (T2D). Cette maladie métabolique est souvent associée à une insulino-résistance des tissus cibles ainsi qu'à un dysfonctionnement des cellules β alors réfractaires à la libération d'insuline lors d'une stimulation par le glucose [4].

L'exocytose de l'insuline est régulée par le Ca²⁺, l'AMPc et les dérivés phospholi-

Département de Physiologie Cellulaire et Métabolisme,
Centre Médical Universitaire,
1, rue Michel Servet,
1211 Genève 4, Suisse
benoit.gauthier@medecine.unige.ch

pidiques qui agissent comme messagers secondaires sur l'amarrage, l'activation et la fusion des vésicules avec la membrane plasmique [5]. À la suite de l'entrée du glucose et de son catabolisme dans les cellules β , les mitochondries produisent de l'ATP, diminuant ainsi la perméabilité des canaux potassiques ATP-dépendants. L'accumulation sous-membranaire d'ions K⁺ provoque la dépolarisation de la cel-

lule, l'ouverture des canaux calciques et l'entrée du Ca^{2+} , stimulant ainsi la sécrétion d'insuline. L'ATP est également essentiel pour le mouvement des granules d'insuline vers la membrane plasmique : il maintient un réservoir libérable sur stimulation, processus nécessitant la présence de microtubules et de filaments d'actine (F-actine). En outre, cette F-actine forme un réseau dense au niveau de la membrane des cellules endocrines, appelé cortex, qui serait impénétrable par les granules sécrétoires s'il n'était pas constamment réorganisé par une dépolymérisation/repolymérisation active de la F-actine [6]. Toutes les étapes de la sécrétion d'insuline (production d'insuline et biosynthèse des protéines granulaires) sont étroitement contrôlées au niveau de la transcription, de la stabilité des ARNm et de la traduc-

tion, assurant ainsi une réponse rapide à la demande physiologique d'insuline [7, 8]. Bien que les miARN aient été décrits chez *C. elegans*, il y a déjà 13 ans, leur présence chez les vertébrés n'a été confirmée qu'en 2001 [9]. Chez les mammifères, les précurseurs pré-miARN double brin sont transcrits à partir de gènes et séquentiellement transformés en miARN de 21-22 nucléotides par deux enzymes, Drosha et Dicer. Les miARN sont ensuite modifiés et transformés en simple brin par une hélicase, associés au complexe RISC (*RNA-induced silencing complex*) puis acheminés vers la région 3' non codante (3'UTR) des ARNm cibles. La complémentarité imparfaite entre les séquences miARN et ARNm inhibe l'initiation de la traduction [10]. À ce jour, 3518 miARN sont déposés dans la banque de données miRBase ([http://](http://microRNA.sanger.ac.uk)

microRNA.sanger.ac.uk), dont 326 ont été identifiés chez l'humain, 249 chez la souris et 195 chez le rat [11]. Une analyse *in silico* suggère qu'approximativement 20 % des gènes humains sont potentiellement régulés par les miARN [12]. Le défi est maintenant de valider ces différentes cibles et de définir l'impact fonctionnel des miARN sur la physiologie cellulaire. Poy *et al.* ont commencé à en explorer les méandres en se concentrant sur le miR-375, un des miARN qu'ils ont identifié comme le plus abondamment exprimé dans les îlots de Langerhans et les lignées de cellules β pancréatiques. La surexpression du miR-375 dans les cellules MIN6 inhibe la sécrétion d'insuline induite par le glucose, le KCl et le tolbutamide, un hypoglycémiant. Aucun changement dans la production d'ATP ni de la concentration intracellulaire de Ca^{2+} n'a été observé. En revanche, la répression du miR-375 augmente la sécrétion d'insuline par le glucose. Ces résultats suggèrent que le miR-375 contrôle une étape distale de la sécrétion, notamment l'exocytose, hypothèse confirmée par une réduction drastique de la fusion des granules avec la membrane induite par le Ca^{2+} . Quels sont les ARNm régulés par le miR-375 ? Une recherche *in silico* a permis à Poy *et al.* d'identifier la myotrophine comme cible potentielle du miR-375. L'approche expérimentale a confirmé cette hypothèse : la suppression de la myotrophine via l'interférence par l'ARN inhibe la sécrétion d'insuline, récapitulant ainsi les effets observés lors de la surexpression du miR-375. De plus, l'interaction du miR-375 avec l'extrémité 3'UTR de l'ARNm de la myotrophine inhibe la traduction et supprime la sécrétion d'insuline. Mais comment la myotrophine peut-elle intervenir dans la sécrétion d'insuline ? La myotrophine est une protéine à la fois cytosolique et nucléaire qui contient des motifs d'ankyrine permettant des interactions protéiques. Dans le cytosol, elle se lie, vraisemblablement via les motifs d'ankyrine, à la protéine CapZ indispensable à la polymérisation de la F-actine [13].

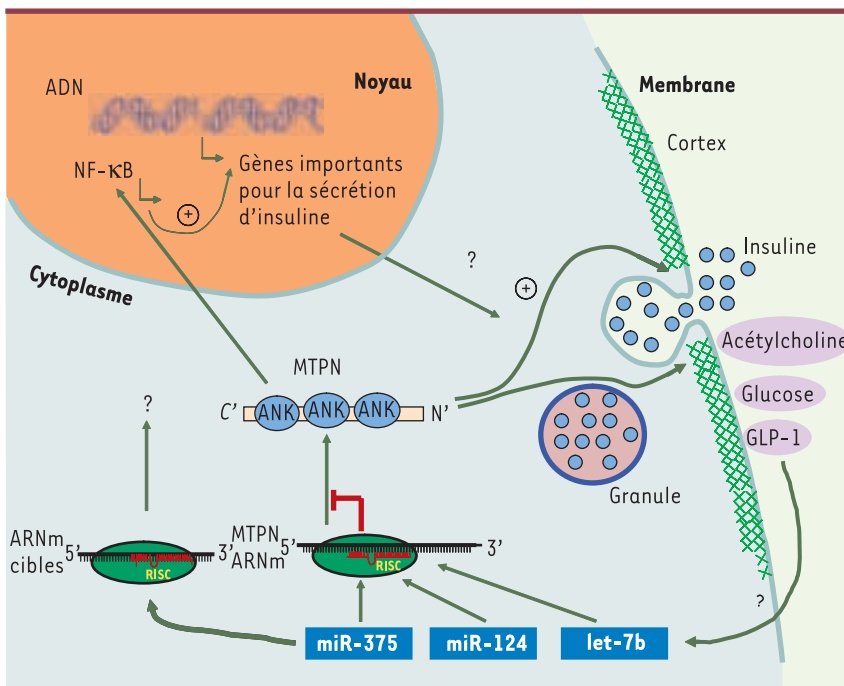


Figure 1. Régulation de la sécrétion d'insuline par les microARN dans la cellule β pancréatique. Les microARN miR-375, miR-124 et let-7b inhibent la traduction de l'ARNm de la myotrophine (MTPN). La myotrophine interagit normalement avec des protéines associées au cytosquelette afin de réarranger le cortex d'actine (F-actine) et permettre la fusion des granules d'insuline avec la membrane plasmique. De plus, la myotrophine pourrait aussi agir comme facteur de transcription en activant le gène *NF-κB*. Celui-ci, à faible dose, est bénéfique à la sécrétion d'insuline, vraisemblablement par l'activation de gènes impliqués dans le transport et l'exocytose des granules. RISC : *RNA-induced silencing complex* ; ANK : motif d'ankyrine ; GLP-1 : *glucagon-like peptide-1*.



Bien que Poy *et al.* écartent l'hypothèse de la réorganisation du cortex d'actine, l'augmentation du nombre de granules d'insuline à proximité de la membrane cellulaire (35 %) après surexpression du miR-375, suggère que la répression de la myotrophine pourrait empêcher la dépolymérisation des filaments d'actine, et ainsi prévenir la fusion des granules d'insuline avec la membrane plasmique. Un autre aspect intéressant de la myotrophine, non relevé toutefois par Poy *et al.*, est sa fonction potentielle de facteur de transcription dans les cardiomyocytes. En effet, la myotrophine a été associée à l'activation du facteur nucléaire- κ B (NF- κ B) dans l'hypertrophie cardiaque [14]. Récemment, Hammar *et al.* ont démontré que des cellules β cultivées sur matrice extracellulaire (ECM) avaient une activité accrue de NF- κ B et une organisation améliorée du cytosquelette, résultant en une sécrétion d'insuline renforcée en réponse au glucose [15]. Réciproquement, l'inactivation de NF- κ B chez la souris diminue la sécrétion d'insuline [16]. Il sera intéressant d'étudier les relations entre la ECM, l'activation de NF- κ B, la myotrophine et le miR-375. Une approche expérimentale indispensable sera l'inactivation du miR-375 chez la souris pour déterminer le réel impact de ce miARN.

Par ailleurs, le contrôle traductionnel de la myotrophine par le miR-375 et l'impact de celui-ci sur l'exocytose peut n'être que la partie émergée de l'iceberg. En effet, d'autres ARNm comme par exemple, ceux de Jak2, de la protéase 1 spécifique de

l'ubiquitine, et du récepteur 2 de l'adiponectine (Adipor2) ont à leur tour été identifiés comme étant des cibles du miR-375. De plus, Poy *et al.* ont démontré que miR-124 et le let-7b, fortement exprimés dans les cellules β , réprimaient également la myotrophine. Il sera donc important d'étudier l'impact de la répression des différentes cibles sur la sécrétion d'insuline et de déterminer le rôle régulateur des multiples miARN sur chacun des transcrits. En outre, la régulation d'un ARNm par plusieurs miARN pourrait assurer une traduction fidèle reflétant l'intégration de divers signaux physiologiques [10].

La fonction et la régulation des miARN chez les mammifères demeurent encore obscures. Cependant, leur utilité thérapeutique est prometteuse avec la démonstration récente que l'injection *in vivo* d'un « antagomir » (oligonucléotide modifié) ciblant un miARN hépatique (miR-122) modifie efficacement la synthèse du cholestérol [17]. Une étude approfondie des mécanismes impliqués dans la répression des ARNm par les miARN devrait permettre dans un futur proche l'utilisation thérapeutique potentielle des « antagomirs » dans le diabète de type 2. ♦

Glucose homeostasis ribo-regulated by microRNA

RÉFÉRENCES

1. Kahn A. L'impérialisme des micro-ARN s'étend maintenant au cancer. *Med Sci (Paris)* 2005; 21 : 687-9.
2. Hartmann C, Corre-Menguy F, Boualem A, *et al.* MicroRNAs : a new class of gene expression regulators. *Med Sci (Paris)* 2004; 20 : 894-8.
3. Poy MN, Eliasson L, Krutzfeldt J, *et al.* A pancreatic islet-specific microRNA regulates insulin secretion. *Nature* 2004; 432 : 226-30.
4. Weir GC, Bonner-Weir S. Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes* 2004; 53 (suppl 3) : S16-21.
5. Rorsman P, Renstrom E. Insulin granule dynamics in pancreatic beta cells. *Diabetologia* 2003; 46 : 1029-45.
6. Lang T, Wacker I, Wunderlich I, *et al.* Role of actin cortex in the subplasmalemmal transport of secretory granules in PC-12 cells. *Biophys J* 2000; 78 : 2863-77.
7. Tillmar L, Carlsson C, Welsh N. Control of insulin mRNA stability in rat pancreatic islets. Regulatory role of a 3'-untranslated region pyrimidine-rich sequence. *J Biol Chem* 2002; 277 : 1099-106.
8. Knoch KP, Bergert H, Borgonovo B, *et al.* Polypyrimidine tract-binding protein promotes insulin secretory granule biogenesis. *Nat Cell Biol* 2004; 6 : 207-14.
9. Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, Tuschl T. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science* 2001; 294 : 853-8.
10. Du T, Zamore PD. microPrimer: the biogenesis and function of microRNA. *Development* 2005; 132 : 4645-52.
11. Griffiths-Jones S. The microRNA registry. *Nucleic Acids Res* 2004; 32 : D109-11.
12. Xie X, Lu J, Kulbokas EJ, Golub TR, *et al.* Systematic discovery of regulatory motifs in human promoters and 3' UTRs by comparison of several mammals. *Nature* 2005; 434 : 338-45.
13. Taoka M, Ichimura T, Wakamiya-Tsuruta A, *et al.* V-1, a protein expressed transiently during murine cerebellar development, regulates actin polymerization via interaction with capping protein. *J Biol Chem* 2003; 278 : 5864-70.
14. Gupta S, Purcell NH, Lin A, Sen S. Activation of nuclear factor-kappaB is necessary for myotrophin-induced cardiac hypertrophy. *J Cell Biol* 2002; 159 : 1019-28.
15. Hammar EB, Irminger JC, Rickenbach K, *et al.* Activation of NF-kappaB by extracellular matrix is involved in spreading and glucose-stimulated insulin secretion of pancreatic beta cells. *J Biol Chem* 2005; 280 : 30630-7.
16. Norlin S, Ahlgren U, Edlund H. Nuclear factor-kappaB activity in beta-cells is required for glucose-stimulated insulin secretion. *Diabetes* 2005; 54 : 125-32.
17. Krutzfeldt J, Rajewsky N, Braich R, *et al.* Silencing of microRNAs *in vivo* with antagomirs. *Nature* 2005; 438:685-9.



Retrouvez chaque mois *médecine/sciences*
sur *France-Info* dans la chronique « *Info-Sciences* »
de Marie-Odile Monchicourt, du lundi au mercredi.

france-info.com