

révélés être des composants majeurs de l'oscillateur moléculaire au même titre que PER, CRY, CLOCK et BMAL1 (Figure 2).

Conclusion

L'ensemble de ces résultats montre que l'oscillateur moléculaire, pour fonctionner, requiert la présence d'au moins un récepteur REVERB. Cette notion conduit à proposer un nouveau schéma de l'oscillateur moléculaire avec non pas une mais deux boucles principales qui se régulent mutuellement, BMAL1 contrôlant la première boucle et le couple de récepteurs REVERB α/β contrôlant la seconde. Les deux boucles ayant une convergence de leur cistrome, les récepteurs REVERB sont placés au carrefour de la régulation de l'horloge circadienne et du métabolisme (Figure 1). Ces découvertes sur le rôle des récepteurs REVERB démontrent leur exceptionnelle redondance fonctionnelle et

laissent envisager une nouvelle voie thérapeutique pour le traitement des désordres circadiens (maladies du sommeil, décalages horaires) et des troubles du métabolisme. ♦

Nuclear receptors REVERB α and REVERB β set the clock

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Pan A, Schernhammer ES, Sun Q, Hu FB. Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: two prospective cohort studies in women. *PLoS Med* 2011 ; 8 : e1001141.
2. Esquirol Y, Bongard V, Mabile L, et al. Shift work and metabolic syndrome: respective impacts of job strain, physical activity, and dietary rhythms. *Chronobiol Int* 2009 ; 26 : 544-59.
3. Arble DM, Bass J, Laposky AD, et al. Circadian timing of food intake contributes to weight gain. *Obesity (Silver Spring)* 2009 ; 17 : 2100-2.
4. Turek FW, Joshi C, Kohsaka A, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science* 2005 ; 308 : 1043-5.
5. Teboul M, Delaunay F. Ni maître ni esclave chez les horloges biologiques. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 628-9.
6. Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 4453-8.
7. Guillaumond F, Teboul M. Fin de l'orphelinat pour les récepteurs nucléaires REVERB. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 572-4.
8. Solt LA, Wang Y, Banerjee S, et al. Regulation of circadian behaviour and metabolism by synthetic REV-ERB agonists. *Nature* 2012 ; 485 : 62-8.
9. Cho H, Zhao X, Hatori M, et al. Regulation of circadian behaviour and metabolism by REV-ERB- α and REV-ERB- β . *Nature* 2012 ; 485 : 123-7.
10. Bugge A, Feng D, Everett LJ, et al. Rev-erb α and Rev-erb β co-ordinately protect the circadian clock and normal metabolic function. *Genes Dev* 2012 ; 26 : 657-67.
11. Delezie J, Dumont S, Dardente H, et al. The nuclear receptor REV-ERB α is required for the daily balance of carbohydrate and lipid metabolism. *FASEB J* 2012 ; 26 : 3321-35.
12. Delezie J, Pévet P, Challet E. Quand notre santé métabolique dépend de nos horloges internes : implications du gène d'horloge *Reverb α* dans l'obésité. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 687-9.
13. Iwadate R, Satoh Y, Watanabe Y, et al. Impairment of heme biosynthesis induces short circadian period in body temperature rhythms in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012 ; 303 : R8-R18.

NOUVELLE

Immunoglobuline A1

Le système immunitaire au secours de l'érythropoïèse

Séverine Coulon^{1,5}, Michaël Dussiot^{1,2,3}, Damien Grapton^{1,2,3}, Julien Rossignol¹, Thiago Trovati Maciel^{1,2,3}, Marc Benhamou^{2,3}, Renato C. Monteiro^{2,3}, Olivier Hermine^{1,4}, Ivan C. Moura^{2,3}

L'érythropoïèse : un processus médullaire au service de l'oxygénation tissulaire

L'érythropoïèse, ou processus de formation des érythrocytes, est un système biologique habilement régulé par des facteurs intracellulaires et extracellulaires de façon à ce que le nombre de globules rouges produit soit en adéquation avec les besoins en oxygène des tissus périphériques. L'élément clé de cette régulation est l'érythropoïétine (Epo) qui, en se fixant sur son récepteur (Epo-R) présent à la surface des érythroblastes, active des voies

de signalisation cellulaire (JAK2 [Janus kinase 2]/STAT5a [signal transducer and activator of transcription 5a], PI3K [phosphoinositide 3-kinase]/AKT [protéine kinase B], MAPK [mitogen-activated protein kinase]) indispensables à la survie et la prolifération de ces précurseurs (pour revue, voir [1]). En conditions physiologiques, les concentrations médullaires d'Epo, sous optimales, ne permettent pas la survie de l'ensemble des érythroblastes. Tous n'ont pas tous la même sensibilité à l'Epo : certains entrent en apoptose tandis que les autres survivent [2, 3]. Mais les

facteurs déterminant cette différence de sensibilité étaient, jusqu'à l'heure actuelle, peu définis.

En cas de stress (anémie aiguë régénérative, hypoxie, etc.), la production d'érythrocytes peut être multipliée par sept afin de rétablir des paramètres hématologiques normaux. En effet, lorsque la pression en oxygène tissulaire est faible, la synthèse rénale d'Epo est fortement augmentée en réponse à la fixation du facteur de transcription HIF (hypoxia inducible factor) sur la séquence *enhancer* de son gène [4].

¹ CNRS UMR 8147, université Paris Descartes,

faculté de médecine, hôpital Necker-Enfants malades, 161, rue de Sévres, 75015 Paris, France ;

² U699 Inserm, Paris, France ;

³ faculté de médecine et université Denis Diderot Paris VII, Paris, France ;

⁴ service d'hématologie clinique, assistance publique-hôpitaux de Paris (AP-HP), hôpital Necker-Enfants malades, Paris, France.

⁵ Adresse actuelle : service de pharmacie, AP-HP, groupe hospitalier Cochin-Hôtel Dieu-Broca, Paris, France.

ivan.moura@inserm.fr

severine.coulon@cch.aphp.fr

olivier.hermine@nck.aphp.fr



Cependant, si l'hypoxie se prolonge, la concentration sérique d'Épo diminue alors que l'hématocrite reste élevé, ce qui suggère l'intervention d'autres facteurs dans la régulation de l'érythropoïèse en situation d'anémie/hypoxie. Outre leur dépendance à l'Épo, les érythroblastes ont d'importants besoins en fer, requis pour la synthèse de l'hème, groupement prosthétique de l'hémoglobine nécessaire au transport de l'oxygène. Pour capter ce fer, ils expriment à leur surface une forte densité de récepteurs de la transferrine de type 1 (RTf1) [5]. Le fer lié à la transferrine (Fe-Tf) forme un complexe avec le RTf1 qui est internalisé. Au niveau des vésicules de recyclage, le fer se dissocie de la transferrine avant d'être transféré de l'endosome vers le cytoplasme. La transferrine libérée du Fe (apo-Tf) reste associée au RTf1, et le complexe RTf1/apo-Tf est recyclé à la surface cellulaire [6].

Le RTf1 a, pendant longtemps, été considéré uniquement comme une molécule impliquée dans l'entrée cellulaire du fer. Cependant, depuis quelques années et dans différents modèles cel-

lulaires, d'autres ligands du RTf1 ont été découverts, offrant ainsi de nouvelles perspectives concernant les fonctionnalités de ce récepteur. Par exemple, le RTf1 module l'activité de la protéine de l'hémochromatose (HFE), régulant ainsi l'expression de l'hepcidine (l'hormone qui contrôle l'homéostasie du fer dans l'organisme) au niveau des hépatocytes [7, 19]. D'autre part, le RTf1 est utilisé comme porte d'entrée par les arénavirus du nouveau monde, virus qui peuvent causer des fièvres hémorragiques aiguës [8]. Enfin, le RTf1 a été décrit récemment comme pouvant lier la chaîne lourde de la ferritine, ce qui permet son internalisation et une entrée cellulaire du fer sous une forme autre que celle liée à la transferrine [9].

Les immunoglobulines A1 régulent positivement l'érythropoïèse

Nous avons montré que les immunoglobulines de type A (IgA) peuvent se lier au RTf1 [10] et que cette liaison a des conséquences physiopathologiques dans la néphropathie à dépôts d'IgA et dans la maladie cœliaque [11, 12]. Il

existe deux sous-classes d'IgA, les IgA1 et les IgA2, retrouvées de façon prédominante au niveau des compartiments sérique et muqueux, respectivement. Parmi ces deux sous-classes, seules les IgA1 polymériques (IgA1p) ont été définies comme ligands du RTf1 [11].

Comme les plasmocytes à IgA sont présents au niveau médullaire et que les érythroblastes expriment fortement le RTf1, nous avons exploré un possible rôle des IgA dans l'érythropoïèse. Nous avons montré que les IgA1p potentialisent l'action de l'érythropoïétine (à faible dose) sur des érythroblastes humains, augmentant ainsi la prolifération des érythroblastes (*Figure 1*). La stimulation du RTf1 par les IgA1p ou un anticorps monoclonal agoniste anti-RTf1 amplifie les voies de signalisation cellulaires majeures (PI3K/AKT, MAPK, et calcium), et ce *via* un résidu tyrosine situé dans la partie intracytoplasmique du récepteur. Contrairement aux IgA1p humaines, les IgA1 murines ne se fixent pas au RTf1. Par conséquent, nous avons évalué l'impact des IgA1p *in vivo* dans un modèle de souris *knock-in* pour les IgA1 humaines (souris $\alpha 1KI$) [13]. Dans ce modèle, en conditions d'hypoxie ou d'anémie (immune par injection d'anticorps, ou médicamenteuse régénérative et arégénérative), la présence d'IgA1p induit une érythropoïèse de stress importante. Seule la forme polymérique des IgA1 exerce cette action stimulante sur l'érythropoïèse puisque l'effet est aboli chez des souris déficientes en chaîne J (protéine nécessaire à la polymérisation de ces immunoglobulines). D'autre part, la production d'IgA1p est augmentée en situation d'hypoxie. Le taux d'IgA1p est élevé dans le sérum de souris $\alpha 1KI$ soumise à une hypoxie chronique, mais également chez des patients hypoxiques (apnée du sommeil, bronchopneumopathie chronique obstructive). Enfin, les IgA1p coopèrent avec la transferrine chargée en fer pour stimuler l'érythropoïèse. *In vitro*, la transferrine est capable d'induire les mêmes voies de signalisation que les IgA1p, et l'injection de Fe-Tf et d'Apo-Tf

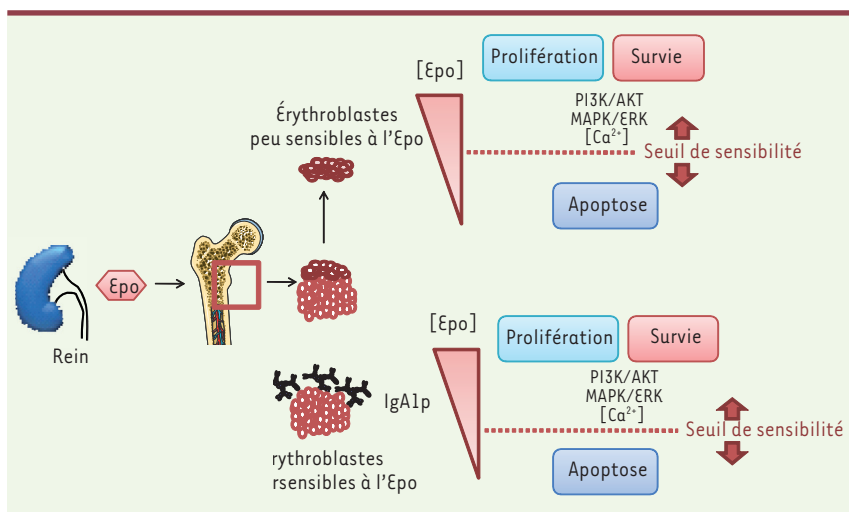


Figure 1. Les IgA1p polymériques modulent la sensibilité des érythroblastes à l'Épo. Dans les niches érythroïdes coexistent deux populations d'érythroblastes, qui diffèrent par leur sensibilité à l'Épo. En conditions physiologiques, les érythroblastes « hyposensibles à l'Épo » entrent en apoptose, alors que les érythroblastes « hypersensibles à l'Épo » participent au maintien de l'érythropoïèse. Les IgA1 polymériques, présentes dans la moelle osseuse, permettent de sensibiliser les érythroblastes à l'Épo. La stimulation du RTf1 par les IgA1p diminue le seuil d'activation nécessaire à la prolifération et la survie des érythroblastes par la stimulation des voies PI3K/AKT et MAPK/ERK (*extracellular signal-regulated kinase*) et de l'afflux de calcium.

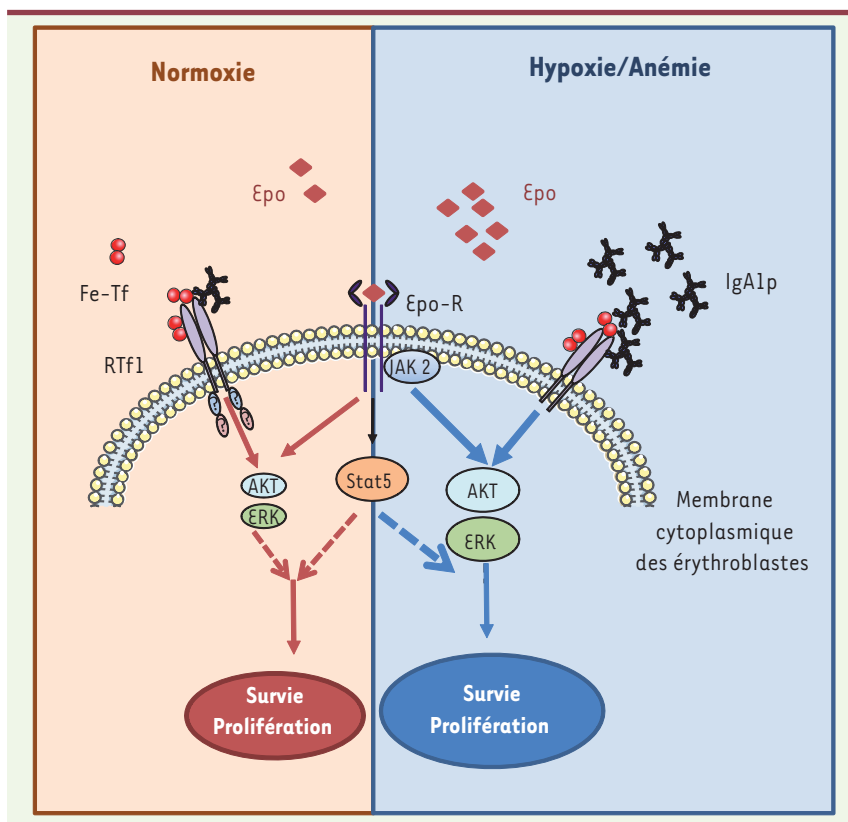


Figure 2. Le RTf1 : un récepteur érythroïde impliqué dans la modulation de la réponse à l'Epo en situation normale et pathologique. La variation du nombre de globules rouges dépend de la concentration en Epo, qui est physiologiquement contrôlée par l'apport en oxygène. En condition de normoxie (panneau de gauche), la concentration en Epo est sous-optimale (5 à 30 mU/ml) et ne permet pas la survie de tous les érythroblastes. La stimulation du RTf1 des érythroblastes par IgA1p ou la ferro-transferrine (Fe-Tf) conduit à une potentialisation des voies de signalisation ERK et PI3K/AKT. En conditions d'hypoxie/anémie (panneau de droite), la production d'Epo par les reins est amplifiée. D'autre part, l'hypoxie augmente le taux d'IgA1p et le taux de Fe-Tf. Ainsi, l'élévation conjuguée de l'Epo et des IgA1p permet d'optimiser et d'accélérer la réponse érythropoïétique à l'hypoxie en favorisant la prolifération/survie des érythroblastes par l'intermédiaire des voies de signalisation ERK et PI3K/AKT.

in vivo permet une récupération accélérée de l'anémie. Ainsi, l'engagement du RTf1 joue un rôle primordial dans la régulation de l'érythropoïèse notamment en situation d'anémie et/ou d'hypoxie [20] (Figure 2).

Le RTf1 : un nouvel axe thérapeutique ?

L'action des IgA1p sur le RTf1 des érythroblastes met en évidence un nouveau système inattendu de régulation positive de l'érythropoïèse. Une balance fine entre taux d'Epo et d'IgA1p permet le contrôle de ce système et intervient dans la récupération des paramètres hématobiologiques lors d'anémies. Contre toute attente, le déficit sélectif

en IgA, qui est le déficit immunitaire commun le plus fréquemment retrouvé dans la population, est la plupart du temps asymptomatique. Nous avons montré que ces patients ne sont pas anémiques, car ils présentent des taux d'érythropoïétine légèrement plus élevés que ceux observés chez les patients non déficitaires.

L'anémie constitue un problème majeur de santé publique. Sa prise en charge dépend de son étiologie :

- En cas d'insuffisance rénale ou de cancer, l'anémie peut être traitée par des injections d'Epo recombinante (rHuEpo) associées le plus souvent à un apport en fer [14]. L'administration d'Epo a

amélioré la qualité de vie des patients et diminué significativement le nombre de transfusions, mais de nombreuses études ont mis en évidence le risque d'effets indésirables importants, notamment la survenue d'événements thromboemboliques veineux [15]. De plus, l'Epo a été impliquée dans la croissance et la progression de certains cancers [16] et une étude récente montre qu'elle antagonise l'effet de thérapies ciblées dans le cancer du sein [17]. Ces observations soulignent l'intérêt de la découverte de nouveaux axes thérapeutiques. Les IgA1p, par leur fixation sur le RTf1, permettent d'amplifier le signal en aval de faibles quantités d'Epo favorisant la prolifération des érythroblastes. On peut donc envisager qu'une telle stimulation du RTf1 pourrait permettre de diminuer les quantités d'Epo à administrer et ainsi le risque de certains effets indésirables. D'autre part, les IgA1p pourraient être utilisées en association ou non avec d'autres agents stimulant l'érythropoïèse chez les patients répondant mal à l'Epo.

- Une autre cause importante d'anémie est l'inflammation : la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires comme l'interféron- γ contribue en diminuant la sensibilité à l'Epo et en augmentant l'érythrophagocytose. Il est maintenant bien établi que les IgA sériques ont un rôle anti-inflammatoire par leur liaison au récepteur CD89 exprimé par les cellules myéloïdes. Elles diminuent ainsi la phagocytose et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par ces dernières [18]. Ainsi, en situation d'anémie inflammatoire, nous pouvons faire l'hypothèse d'une action bénéfique des IgA1p sur l'érythropoïèse, directement par leur fixation au RTf1 des érythroblastes et indirectement par leur liaison au CD89 des cellules myéloïdes.

D'un point de vue moléculaire, il reste encore à déterminer où exactement sur la molécule RTf1 se fixent les immunoglobulines A1. De façon intéressante, les IgA1p et la transferrine n'entrent pas en compétition pour la liaison au RTf1, mais agissent



en synergie pour stimuler l'érythropoïèse en activant les mêmes voies de signalisation. D'autre part, lorsque les concentrations de transferrine sont faibles, l'ajout d'IgAlp permet une prolifération accrue des érythroblastes. Ainsi, ces immunoglobulines sont d'importants inducteurs de l'érythropoïèse et pourraient pallier un manque d'apport en fer dans les stades précoces de carence martiale.

En conclusion, les IgAlp, par leur liaison au Rtf1, exercent une fonction inédite « potentialisatrice de l'érythropoïèse », en parallèle de leur action au niveau du système immunitaire. Elles agissent en coopération avec l'Épo et la transferrine afin d'assurer la production d'un nombre de globules rouges adéquat en cas d'anémie ou d'hypoxie. Cette découverte suggère de nouvelles approches thérapeutiques dans la prise en charge d'anémies associées à diverses étiologies et des dysérythropoïèses. ♦

Regulation of erythropoiesis mediated by immunoglobulin A1

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Richmond TD, Chohan M, Barber DL. Turning cells red: signal transduction mediated by erythropoietin. *Trends Cell Biol* 2005 ; 15 : 146-55.
- Koury MJ, Bondurant MC. Erythropoietin retards DNA breakdown and prevents programmed death in erythroid progenitor cells. *Science* 1990 ; 248 : 378-81.
- Kelley LL, Koury MJ, Bondurant MC, et al. Survival or death of individual proerythroblasts results from differing erythropoietin sensitivities: a mechanism for controlled rates of erythrocyte production. *Blood* 1993 ; 82 : 2340-52.
- Schofield CJ, Ratcliffe PJ. Oxygen sensing by HIF hydroxylases. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004 ; 5 : 343-54.
- Levy JE, Jin O, Fujiwara Y, et al. Transferrin receptor is necessary for development of erythrocytes and the nervous system. *Nat Genet* 1999 ; 21 : 396-9.
- Daniels TR, Delgado T, Rodriguez JA, et al. The transferrin receptor part I: Biology and targeting with cytotoxic antibodies for the treatment of cancer. *Clin Immunol* 2006 ; 121 : 144-58.
- Schmidt PJ, Toran PT, Giannetti AM, et al. The transferrin receptor modulates Hfe-dependent regulation of hepcidin expression. *Cell Metab* 2008 ; 7 : 205-14.
- Radoshitzky SR, Abraham J, Spiropoulos CF, et al. Transferrin receptor 1 is a cellular receptor for New World haemorrhagic fever arenaviruses. *Nature* 2007 ; 446 : 92-6.
- Li L, Fang CJ, Ryan JC, et al. Binding and uptake of H-ferritin are mediated by human transferrin receptor-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010 ; 107 : 3505-10.
- Moura IC, Centelles MN, Arcos-Fajardo M, et al. Identification of the transferrin receptor as a novel immunoglobulin (Ig)A1 receptor and its enhanced expression on mesangial cells in IgA nephropathy. *J Exp Med* 2001 ; 194 : 417-25.
- Moura IC, Arcos-Fajardo M, Sadaka C, et al. Glycosylation and size of IgA1 are essential for interaction with mesangial transferrin receptor in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 622-34.
- Matysiak-Budnik T, Moura IC, Arcos-Fajardo M, et al. Secretory IgA mediates retrotranscytosis of intact gliadin peptides via the transferrin receptor in celiac disease. *J Exp Med* 2008 ; 205 : 143-54.
- Duchez S, Amin R, Cogne N, et al. Premature replacement of mu with alpha immunoglobulin chains impairs lymphopoiesis and mucosal homing but promotes plasma cell maturation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010 ; 107 : 3064-9.
- Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, et al. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Clin Oncol* 28 : 4996-5010.
- Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2009 ; 373 : 1532-42.
- Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 5960-72.
- Liang K, Esteve FJ, Albarracin C, et al. Recombinant human erythropoietin antagonizes trastuzumab treatment of breast cancer cells via Jak2-mediated Src activation and PTEN inactivation. *Cancer Cell* 2010 ; 18 : 423-35.
- Pasquier B, Launay P, Kanamaru Y, et al. Identification of FcalphaRI as an inhibitory receptor that controls inflammation: dual role of Fc gamma ITAM. *Immunity* 2005 ; 22 : 31-42.
- Nicolas G, Vaulont S. Le mécanisme d'action de l'hepcidine déchiffré. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 7-9.
- Coulon S, Dussiot M, Grapton D, et al. Polymeric IgA1 controls erythroblast proliferation and accelerates erythropoiesis recovery in anemia. *Nat Med* 2011 ; 17 : 1456-65.

NOUVELLE



Les transferts horizontaux de gènes et l'arbre de la vie

Vincent Daubin¹, Sophie Abby²

► Dans les années 1960, la phylogénie, discipline qui cherche à reconstruire l'histoire évolutive du vivant et les liens généalogiques entre espèces en les comparant, entra dans une nouvelle ère, celle du « moléculaire ». Basée sur la recherche de caractères dérivés partagés entre organismes, elle trouva en l'ADN

une matière abondante dont l'évolution se prêtait bien à la modélisation. Particulièrement chez les micro-organismes, où les critères de comparaisons manquaient cruellement pour comprendre leur histoire, la phylogénie moléculaire fut une révolution qui permit notamment la découverte des archées, le troisième grand domaine du vivant après les eucaryotes et les bactéries [1]. Pour reconstruire l'histoire des espèces, il suffisait ainsi de choisir une (ou plusieurs)

¹ UMR CNRS 5558-LBBE Biométrie et biologie évolutive, équipe bioinformatique et génomique évolutive, UCB Lyon 1, bâtiment Grégor Mendel, 43 boulevard du 11 novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex, France ;

² *Microbial evolutionary genomics*, Institut Pasteur, 25, rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15, France.

vincent.daubin@univ-lyon1.fr

famille(s) de gènes, considérée comme « marqueur moléculaire » de l'histoire des espèces, et de reconstruire l'arbre qui expliquait au mieux les différences observées entre organismes. Enfin, idéalement... Car si les gènes conservent les traces des événements qui ont marqué l'histoire des organismes qui les portent, ils enregistrent surtout leur propre histoire qui est bien plus complexe (Figure 1). Outre les événements de spéciations, les gènes subissent bien d'autres

Photo : le grand arbre de la vie, réalisée par Samuel Laganiér (plasticien designer), Lenke Sifko (graphiste), Sylvain Charlat et Vincent Daubin (expertise scientifique), exposée à l'université Lyon 1.