



Conclusion

Un défaut de sécrétion d'insuline contribue au diabète de type 2. Dans de nombreux cas, il s'explique par un défaut d'exocytose des granules d'insuline [12, 13]. C'est pourquoi les recherches se sont portées principalement sur cette étape du processus sécrétoire. Notre travail a permis de mettre en lumière une autre étape clé de régulation de la sécrétion d'insuline au niveau de l'appareil de Golgi.

La protéine Arfaptine-1, sous le contrôle de la protéine kinase PKD1, assure la formation correcte des granules de sécrétion d'insuline. Il existe donc au moins deux niveaux importants de régulation de la sécrétion de l'insuline : l'étape de fusion des granules avec la membrane plasmique, et l'étape de détachement des granules de l'appareil de Golgi (Figure 1).

L'importance de ce mécanisme est soulignée par le fait que des mutations dans le gène *PRKD1* ont été identifiées dans des cohortes de patients

obèses (IMC > 30) qui ont donc un risque accru de développer des pathologies comme le diabète ou les maladies cardiovasculaires [14]. ♦

Arfaptine-1 controls secretory granule biogenesis

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Kirchhausen T. Three ways to make a vesicle. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2000 ; 1 : 187-98.
2. Muoio DM, Newgard CB. Mechanisms of disease: molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and beta-cell failure in type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008 ; 9 : 193-205.
3. Gerber SH, Sudhof TC. Molecular determinants of regulated exocytosis. *Diabetes* 2002 ; 51 : S3-11.
4. Mziaut H, Trajkovski M, Kersting S, et al. Synergy of glucose and growth hormone signalling in islet cells through ICA512 and STAT5. *Nat Cell Biol* 2006 ; 8 : 435-45.
5. Trajkovski M, Mziaut H, Altkruger A, et al. Nuclear translocation of an ICA512 cytosolic fragment couples granule exocytosis and insulin expression in (beta)-cells. *J Cell Biol* 2004 ; 167 : 1063-74.
6. Yeaman C, Ayala MI, Wright JR, et al. Protein kinase D regulates basolateral membrane protein exit from trans-Golgi network. *Nat Cell Biol* 2004 ; 6 : 106-12.
7. Malhotra V, Campelo F. PKD regulates membrane fission to generate TGN to cell surface transport carriers. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011 ; 3.
8. Liljedahl M, Maeda Y, Colanzi A, et al. Protein kinase D regulates the fission of cell surface destined transport carriers from the trans-Golgi network. *Cell* 2001 ; 104 : 409-20.
9. Sumara G, Formentini I, Collins S, et al. Regulation of PKD by the MAPK p38delta in insulin secretion and glucose homeostasis. *Cell* 2009 ; 136 : 235-48.
10. Gehart H, Goginashvili A, Beck R, et al. The BAR domain protein arfaptin-1 controls secretory granule biogenesis at the trans-Golgi network. *Dev Cell* 2012 ; 23 : 756-68.
11. Williger BT, Provost JJ, Ho WT, et al. Arfaptin 1 forms a complex with ADP-ribosylation factor and inhibits phospholipase D. *FEBS Lett* 1999 ; 454 : 85-9.
12. Ostenson CG, Gaisano H, Sheu L, et al. Impaired gene and protein expression of exocytotic soluble N-ethylmaleimide attachment protein receptor complex proteins in pancreatic islets of type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2006 ; 55 : 435-40.
13. Andersson SA, Olsson AH, Esguerra JL, et al. Reduced insulin secretion correlates with decreased expression of exocytotic genes in pancreatic islets from patients with type 2 diabetes. *Mol Cell Endocrinol* 2012 ; 364 : 36-45.
14. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet* 2010 ; 42 : 937-48.
15. Drin G, Bigay J, Antony B. Régulation du transport vésiculaire par la courbure membranaire. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 483-8.
16. Galli T, Martinez-Arca S, Paumet F. Mécanisme de la fusion membranaire. *Med Sci (Paris)* 2002 ; 18 : 1113-9.

NOUVELLE

La E-sélectine, un régulateur clé de la division des cellules souches hématopoïétiques et de leur résistance à la chimiothérapie

Jean-Pierre Levesque, Ingrid G. Winkler

Mater Research, TRI Building,
37 Kent Street, Woolloongabba, 4102,
Queensland, Australie.
jplevesque@mmri.mater.org.au

Fonctions des cellules souches hématopoïétiques

Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont à l'origine de toutes les cellules sanguines et immunitaires. Ces cellules souches doivent faire face à deux demandes contradictoires. La première est de renouveler les progéniteurs qui se divisent rapidement pour remplacer les deux millions d'érythrocytes, 15 millions de plaquettes et le demi-million

de leucocytes que nous consommons par seconde. Pour ce faire, les cellules souches hématopoïétiques doivent se diviser, soit symétriquement pour générer deux cellules souches, soit asymétriquement pour donner naissance à une cellule souche et un progéniteur qui va s'engager dans une voie de différenciation. Cependant, la division cellulaire a un coût, car plus les cellules souches hématopoïétiques se divisent, plus elles perdent leur

capacité d'autorenouvellement. En effet, dans plusieurs modèles de souris génétiquement modifiées, les mutations qui accélèrent la division des CSH entraînent un épuisement plus rapide du système hématopoïétique qui aboutit à une aplasie médullaire et une pancytopenie. La deuxième demande est de maintenir une réserve de cellules souches hématopoïétiques quiescentes afin d'assurer l'intégrité génétique et fonctionnelle de

ce compartiment, sans lequel le système hématopoïétique ne peut plus se régénérer. En effet, chez l'homme et la souris adultes, la majorité des cellules souches hématopoïétiques ne se divisent qu'une fois toutes les 20 à 25 semaines à l'état stationnaire [1, 2], soit deux fois par an ! Quand le système hématopoïétique doit répondre à une demande accrue ou à une destruction massive de leucocytes (par exemple lors d'une infection ou au décours d'une chimiothérapie), les cellules souches sortent de leur quiescence et se divisent pour restaurer le compartiment des progéniteurs le plus rapidement possible. Puis elles quittent à nouveau le cycle cellulaire et retournent dans un état quiescent une fois le travail accompli [2]. Quels régulateurs de la moelle osseuse permettent aux cellules souches de répondre à ces différentes demandes ? De nombreuses cytokines et facteurs de croissance régulant positivement ou négativement la division des cellules souches hématopoïétiques sont connus depuis longtemps. Mais, comment

certaines de ces cellules peuvent-elles rester quiescentes pendant de très longues périodes (excédant 20 semaines), alors que d'autres se divisent plus fréquemment pour régénérer les cellules sanguines ?

Niches ostéoblastique et vasculaire des cellules souches hématopoïétiques

La solution est dans l'hétérogénéité des niches. Les cellules souches hématopoïétiques ne sont pas distribuées de façon aléatoire dans la moelle osseuse, mais résident dans des niches très spécialisées [11]. Dans la moelle osseuse murine, elles sont plus abondantes près de l'endostéum, l'interface entre l'os et la moelle, et relativement plus rares au centre de la moelle osseuse [3-6]. Cette observation a conduit au concept de niche endostéale ou ostéoblastique. Cependant, de nombreuses cellules souches sont aussi en contact direct avec des cellules endothéliales formant les sinus endothéliaux [7], sortes de sacs vasculaires atones qui se rem-

plissent et se vident de sang toutes les 2 à 3 minutes. Ces niches sont appelées niches vasculaires. Une première interprétation de cette distribution particulière est qu'il y a deux types de niches, ostéoblastiques et vasculaires, qui remplissent deux fonctions distinctes : maintenir les cellules souches quiescentes et induire leur prolifération. Cependant cette interprétation est trop simpliste, car l'endostéum est richement vascularisé par un réseau dense de sinus endothéliaux rendant la distinction entre niches endostéales et niches vasculaires arbitraire. De plus, la délétion conditionnelle du gène *Kitl* codant pour le ligand du récepteur à activité tyrosine kinase c-Kit dans les ostéoblastes et ostéoprogéniteurs n'a que peu d'effet sur les cellules souches hématopoïétiques. Au contraire, la délétion de ce même gène dans les cellules endothéliales et les progéniteurs mésenchymateux périvasculaires réduit fortement le nombre de cellules souches hématopoïétiques présentes dans la moelle osseuse [8]. Ces résultats suggèrent que les niches vasculaires jouent un rôle clé dans la maintenance des cellules souches.

La E-sélectine, un modulateur de la quiescence et de la prolifération des cellules souches hématopoïétiques

En cherchant à caractériser les signaux extracellulaires qui distinguent les niches maintenant les cellules souches hématopoïétiques quiescentes de celles qui induisent leur prolifération, nous avons identifié la E-sélectine. La E-sélectine est une protéine d'adhérence cellulaire, exprimée exclusivement par les cellules endothéliales. C'est donc une protéine exclusive de la niche vasculaire. Dans un article récemment publié dans *Nature Medicine* [9], nous rapportons que, chez les souris dépourvues du gène *Sele* codant pour la E-sélectine, la proportion de cellules souches hématopoïétiques quiescentes est plus importante et que celles-ci se divisent plus lentement. L'administration d'un inhibiteur

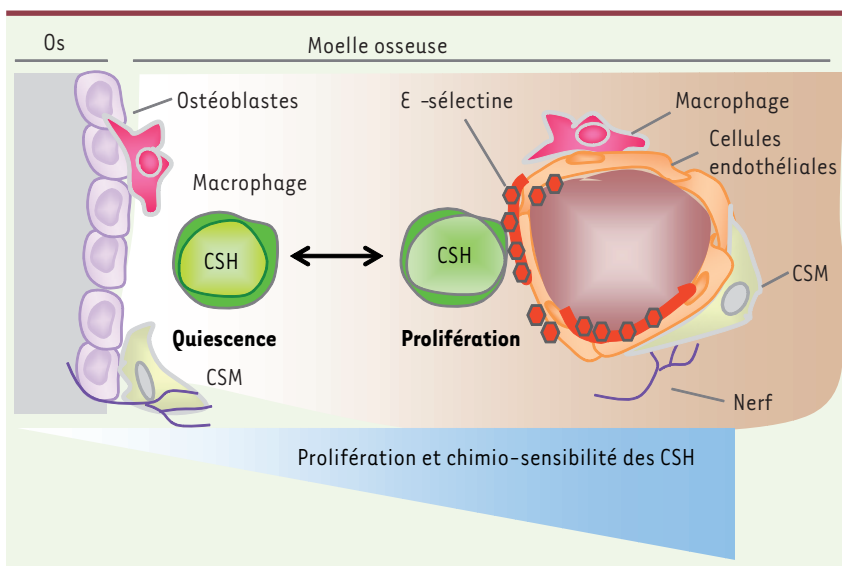


Figure 1. Représentation des cellules souches hématopoïétiques (CSH) quiescentes et prolifératives dans leurs niches médullaires. Les cellules souches hématopoïétiques en phase de prolifération sont dans des niches vasculaires comprenant des cellules endothéliales exprimant la E-sélectine, des cellules souches mésenchymateuses (CSM) et des macrophages spécialisés nécessaires à la niche. Les cellules souches hématopoïétiques quiescentes sont dans des niches dans lesquelles les cellules endothéliales n'expriment pas la E-sélectine ; les cellules souches n'y sont pas en contact direct avec les cellules endothéliales. L'innervation β -adrénergique contrôle l'expression de facteurs de croissance et de chimiokines maintenant les cellules souches hématopoïétiques dans leurs niches.



synthétique de la E-sélectine, le GMI-1070, a le même effet que la délétion du gène *Sele*. Cette augmentation de la quiescence des cellules souches est aussi observée dans des transplantations croisées dans lesquelles des cellules souches hématopoïétiques sauvages sont greffées à des souris receveuses déficientes en E-sélectine. Dans les transplantations inverses (souris donneuses de cellules souches déficientes en E-sélectine, souris receveuses sauvages), les cellules souches hématopoïétiques se divisent à une vitesse normale. Ces résultats suggèrent que c'est la perte de la E-sélectine dans le stroma médullaire, et non pas dans les cellules souches hématopoïétiques, qui est responsable de cet effet. La E-sélectine n'agit pas sur les cellules souches *via* ses récepteurs classiques - présents sur les macrophages et les neutrophiles -, comme CD162 (*P-selectin glycoprotein ligand-1* ou PSGL-1) ou CD44, mais plutôt *via* des glycosphingolipides membranaires et la protéine ESL-1 (*E-selectin ligand-1*).

Les inhibiteurs de la E-sélectine pour combattre la cytotoxicité des chimiothérapies

Du fait de la plus grande proportion de cellules souches quiescentes qu'elle entraîne, la délétion de *Sele* ou l'administration de GMI-1070 augmente la survie des cellules souches et des souris, et diminue la période de cytopénie après administration d'une chimiothérapie intensive ou d'une forte dose de radia-

tions (8 Gy). Le fait que seulement 10 à 20 % des cellules endothéliales médullaires expriment la E-sélectine [9] peut expliquer l'hétérogénéité des niches vasculaires, car seules les niches comprenant des cellules exprimant la E-sélectine pourraient stimuler la prolifération des cellules souches. De plus, les inhibiteurs spécifiques de la E-sélectine, comme le GMI-1070, pourraient avoir un intérêt thérapeutique pour protéger les cellules souches durant des traitements de chimiothérapie intensifs [9, 10]. En effet, les chimiothérapies répétées peuvent épuiser la réserve de cellules souches, en tuant celles qui se divisent pour régénérer les progéniteurs détruits par le traitement, ce qui résulte en un épuisement hématopoïétique avec aplasie médullaire persistante voire fatale. Le risque infectieux durant la période de neutropénie qui suit la chimiothérapie est lui aussi non négligeable. Plus cette période d'immunodéficiência est longue, plus le patient court le risque d'une infection fatale, que son système immunitaire temporairement détruit ne peut combattre. En préservant la quiescence des cellules souches hématopoïétiques, ces inhibiteurs peuvent protéger ces dernières contre la cytotoxicité des chimiothérapies qui tuent sans distinction les cellules malignes et les cellules saines en division. Ceci permettrait de réduire le risque d'aplasie médullaire induit par la chimiothérapie, et de réduire la durée de la neutropénie pendant

laquelle le patient court un risque élevé de contracter une infection fatale. ♦


E-selectin, a key regulator of the division of hematopoietic stem cells and their resistance to chemotherapy

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Catlin SN, Busque L, Gale RE, *et al.* The replication rate of human hematopoietic stem cells *in vivo*. *Blood* 2011 ; 117 : 4460-6.
2. Wilson A, Laurenti E, Oser G, *et al.* Hematopoietic stem cells reversibly switch from dormancy to self-renewal during homeostasis and repair. *Cell* 2008 ; 135 : 1118-29.
3. Arai F, Hirao A, Ohmura M, *et al.* Tie2/angiopoietin-1 signaling regulates hematopoietic stem cell quiescence in the bone marrow niche. *Cell* 2004 ; 118 : 149-61.
4. Grassinger J, Haylock DN, Williams B, *et al.* Phenotypically identical hemopoietic stem cells isolated from different regions of bone marrow have different biologic potential. *Blood* 2010 ; 116 : 3185-96.
5. Lo Celso C, Fleming HE, Wu JW, *et al.* Live-animal tracking of individual haematopoietic stem/progenitor cells in their niche. *Nature* 2009 ; 457 : 92-7.
6. Xie Y, Yin T, Wiegand W, *et al.* Detection of functional haematopoietic stem cell niche using real-time imaging. *Nature* 2009 ; 457 : 97-101.
7. Kiel MJ, Yilmaz OH, Iwashita T, *et al.* SLAM family receptors distinguish hematopoietic stem and progenitor cells and reveal endothelial niches for stem cells. *Cell* 2005 ; 121 : 1109-21.
8. Ding L, Saunders TL, Enikolopov G, Morrison SJ. Endothelial and perivascular cells maintain haematopoietic stem cells. *Nature* 2012 ; 481 : 457-62.
9. Winkler IG, Barbier V, Nowlan B, *et al.* Vascular niche E-selectin regulates hematopoietic stem cell dormancy, self renewal and chemoresistance. *Nat Med* 2012 ; 18 : 1651-7.
10. Baas T. Multitasking E selectin. *SciBX* 2012 ; doi : 10.1038/scibx.2012.1197.
11. Lataillade JJ, Brunet de la Grange P, Uzan G, Le Bousse-Kerdilès MC. Les cellules souches ont-elles l'âge de leur niche ? *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 582-5.



Tarifs d'abonnement m/s - 2013

Abonnez-vous

à médecine/sciences

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement

page 330 dans ce numéro de m/s

