

faible). Tous ces éléments amènent à penser que le gène *BBS10* constitue une fonction récemment acquise par la cellule au sein de laquelle il pourrait jouer un rôle hautement spécialisé dans la mise en place des cils en s'adaptant aux différents contextes tissulaires présents chez les vertébrés.

Pour analyser la fonction du gène *BBS10*, des études ont été effectuées sur le poisson zèbre en inhibant l'expression à l'aide d'oligonucléotides de type *morpholino* (MO) spécifiques de *BBS10* (équipe de N. Katsanis, *John Hopkins University*). L'injection d'une série de concentrations différentes de MO dans les embryons a montré des défauts dosage-dépendants des processus précoces des mouvements de la gastrulation, similaires aux phénotypes d'inhibition des autres gènes *BBS*. Ces résultats sont en accord avec l'hypothèse récemment développée de l'implication des gènes *BBS* dans la polarité planaire cellulaire [10].

L'identification de *BBS10* comme un gène impliqué dans plus de 20 % des cas a un impact sur le diagnostic moléculaire de l'affection et le conseil génétique. La caractérisation du rôle de *BBS10* au niveau du cil primitif permettra de disséquer la physiopathologie du complexe ciliaire dans cette maladie qui induit un polyhandicap. ♦

### Bardet-Biedl syndrome : a unique family for a major gene (*BBS10*)

#### REMERCIEMENTS

Ministère de la recherche (PHRC 2002), RETINA France, Lions Club du Kochersberg, PNRV INSERM 2005, Collège de France. Services de séquençage et plateforme Affymetrix de l'IGBMC.

#### RÉFÉRENCES

1. Katsanis N, Ansley SJ, Badano JL, et al. Triallelic inheritance in Bardet-Biedl syndrome, a Mendelian recessive disorder. *Science* 2001 ; 293 : 2256-9.
2. Badano JL, Leitch CC, Ansley SJ, et al. Dissection of epistasis in oligogenic Bardet-Biedl syndrome. *Nature* 2006 ; 439 : 326-30.
3. Ansley SJ, Badano JL, Blacque OE, et al. Basal body dysfunction is a likely cause of pleiotropic Bardet-Biedl syndrome. *Nature* 2003 ; 425 : 628-33.
4. Pazour GJ, Witman GB. The vertebrate primary cilium is a sensory organelle. *Curr Opin Cell Biol* 2003 ; 15 : 105-10.
5. Badano JL, Mitsuma N, Beales PL, Katsanis N. The ciliopathies: an emerging class of human genetic disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2006 ; 7 : 125-48.
6. Sayer JA, Otto EA, O'Toole JF, et al. The centrosomal protein nephrocystin-6 is mutated in Joubert syndrome and activates transcription factor ATF4. *Nat Genet* 2006 ; 38 : 674-81.
7. Stoetzel C, Laurier V, Davis EE, et al. *BBS10* encodes a vertebrate-specific chaperonin-like protein and is a major *BBS* locus. *Nat Genet* 2006 ; 38 : 521-4.
8. Chiang AP, Beck JS, Yen HJ, et al. Homozygosity mapping with SNP arrays identifies TRIM32, an E3 ubiquitin ligase, as a Bardet-Biedl syndrome gene (*BBS11*). *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 6287-92.
9. Laurier V, Stoetzel C, Muller J, et al. Pitfalls of homozygosity mapping: an extended consanguineous Bardet Biedl syndrome family with two mutant genes (*BBS2*, *BBS10*), three mutations, but no triallelism. *Eur J Hum Genet* 2006 (sous presse).
10. Ross AJ, May-Simera H, Eichers ER, et al. Disruption of Bardet-Biedl syndrome ciliary proteins perturbs planar cell polarity in vertebrates. *Nat Genet* 2005 ; 37 : 1135-40.

## NOUVELLE

### Voie Wnt/ $\beta$ -caténine et zonation métabolique du foie Un nouvel acteur pour un ancien concept

Samira Benhamouche, Thomas Decaens, Christine Perret, Sabine Colnot

Institut Cochin, CNRS UMR 8104, Inserm U567, Université Paris V-René Descartes, Faculté de Médecine, Institut Cochin, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.  
[scolnot@cochin.inserm.fr](mailto:scolnot@cochin.inserm.fr)

> Le rôle fonctionnel du foie est essentiellement métabolique, et consiste à trier et traiter les nutriments bruts provenant de l'intestin par la veine porte, pour biotransformer, synthétiser et sécréter nutriments, énergie, xénobiotiques et hormones qui seront délivrés aux différents organes par la veine hépatique, et à l'intestin par les canaux biliaires. L'unité fonctionnelle hépatique décrite par Kiernan dès 1833, qu'il s'agisse selon les auteurs du lobule, de l'acinus ou de la travée hépatocyttaire (Figure 1A et 1B), est orientée par le flux sanguin traversant le foie. La première rangée d'hépatocytes dits périportaux est alimen-

tée en sang mixte provenant de l'artère hépatique et de la veine porte ; elle est en contact avec les canaux biliaires. À l'opposé de la travée hépatocyttaire, les hépatocytes dits périverneux entourent une veine centrolobulaire dans laquelle se déverse le sang efférent. Il y a une trentaine d'années, K. Jungermann montrait, par des immunolocalisations des enzymes clés du métabolisme glucidique, que les hépatocytes étaient spécialisés différemment selon leur localisation le long de l'axe porto-central de la travée hépatocyttaire. Il introduisait ainsi le concept

dynamique de zonation métabolique [1], qui permettait d'expliquer comment des fonctions, *a priori* opposées comme la biosynthèse et la dégradation d'un même nutriment (Figure 1B), pouvaient cohabiter dans le foie. Au cours des dernières décennies cependant, l'identification de la mécanistique pouvant être mise en jeu pour assurer cette compartimentation des fonctions hépatiques fut souvent étudiée mais jamais résolue. C'est en étudiant des souris modélisant une forme fréquente d'hépatocarcinome humain consécutif à une activation aberrante de la voie Wnt/ $\beta$ -caténine que nous avons pu constater que plusieurs protéines



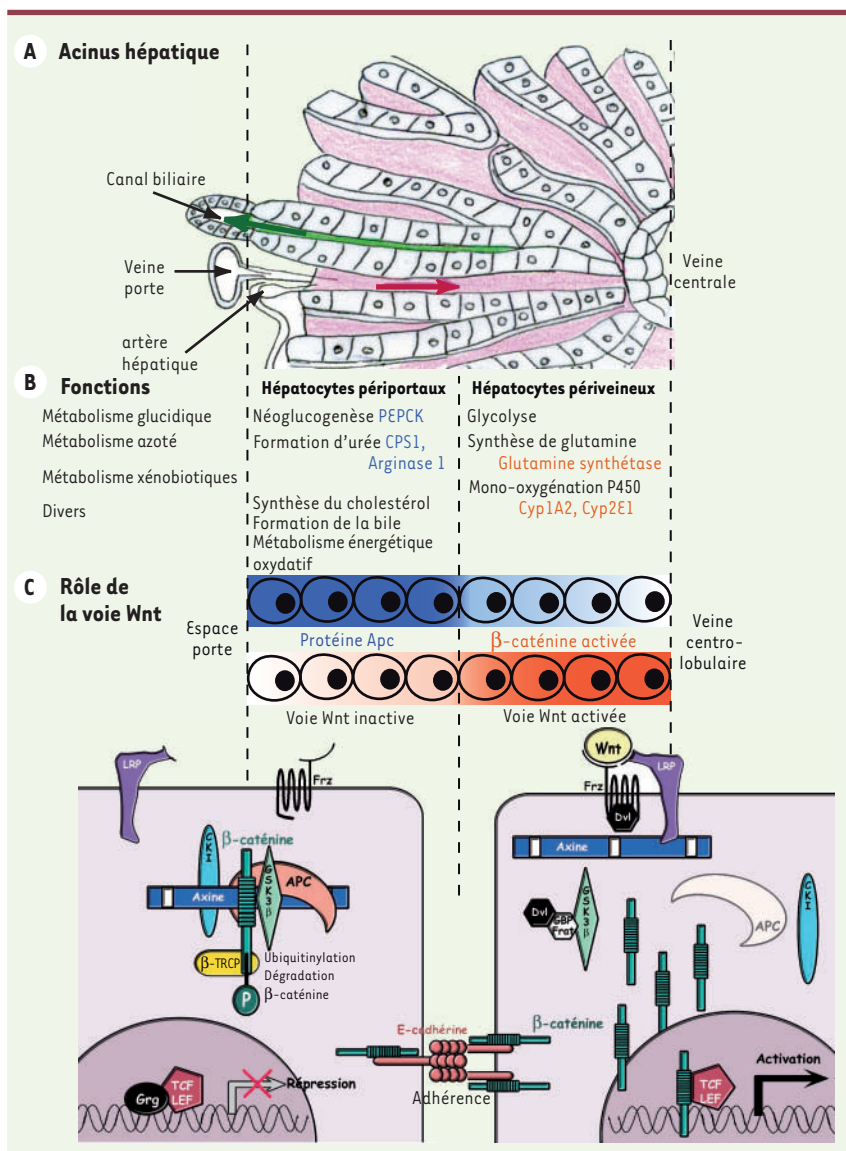
normalement exclusivement exprimées dans les hépatocytes périportaux étaient présentes de manière anormale dans les hépatocytes mutés pour la  $\beta$ -caténine [2-4]. Il

était alors tentant d'émettre l'hypothèse qu'une signalisation Wnt/ $\beta$ -caténine pouvait être responsable de la mise en place de la zonation dans le foie.

### La voie Wnt/ $\beta$ -caténine à l'origine de la zonation métabolique du foie

Nous avons récemment conforté cette hypothèse [5], tout d'abord en localisant la forme activée de  $\beta$ -caténine exclusivement dans la moitié périveineuse du foie, alors qu'à l'opposé, le produit du gène suppresseur de tumeur *Apc* (*adenomatous polyposis coli*) qui contrôle négativement la voie Wnt n'était détectable qu'en région périportale (Figure 1C). Nous pouvions ensuite analyser les conséquences immédiates de la perte d'*Apc* dans le foie (à l'aide d'un modèle conditionnel inductible), par puces à ADN et localisations *in situ* des cibles moléculaires de  $\beta$ -caténine, et montrer que beaucoup de gènes surexprimés en réponse à un signal  $\beta$ -caténine étaient physiologiquement exprimés dans l'aire périveineuse du foie, alors que plusieurs gènes réprimés étaient d'expression périportale. La démarche inverse consistant à bloquer le signal Wnt/ $\beta$ -caténine dans un foie normal à l'aide d'un adénovirus codant la protéine Dkkhopf-1 se traduisait au contraire par une absence d'expression des protéines normalement périveineuses, alors que le foie tout entier était envahi par des protéines périportales. Nous démontrions ainsi que la voie Wnt/ $\beta$ -caténine était capable d'activer dans le foie un programme génétique périveineux, mais aussi de réprimer un programme génétique périportale.

Il s'avérait également que parmi les gènes différemment exprimés à la suite de la perte d'*Apc*, nombreux étaient ceux qui avaient trait au métabolisme azoté, une fonction zonée importante du foie. Pour épurer le sang de l'ammoniac produit en grande quantité par les bactéries intestinales, les hépatocytes périportaux l'engagent vers le cycle de l'urée qui est un système de détoxification à haute capacité mais faiblement affine. Les hépatocytes périveineux sont, eux, chargés de « nettoyer » l'ammoniac résiduel via la synthèse de glutamine. Dans les foies invalidés pour *Apc*, le cycle de l'urée était défectueux du fait d'un déficit en enzymes périportales, enzymes-clés de ce métabolisme comme la carbamoyl-phosphate synthétase 1, et l'arginase 1, alors qu'à l'inverse la synthèse de glutamine était exa-



**Figure 1. Voie Wnt/ $\beta$ -caténine et zonation du foie. A.** L'acinus hépatique : les travées d'hépatocytes sont séparées par les sinusoides dans lesquels le sang circule de l'espace porte vers la veine centrolobulaire (flèche rouge), alors que la bile synthétisée par les hépatocytes est déversée dans les canaux biliaires (flèche verte). **B.** Fonctions métaboliques zonées des hépatocytes périportaux et périveineux : quelques exemples de gènes périveineux surexprimés en réponse à un signal  $\beta$ -caténine sont en orange, et les gènes périportaux réprimés en bleu. **C.** La  $\beta$ -caténine est activée dans la moitié périveineuse de la travée hépatocyttaire alors qu'*Apc* présente un gradient inverse. Côté périportale, en présence d'une quantité importante d'*Apc*, la voie Wnt est réprimée : un complexe incluant *Apc* et l'axine permet aux kinases CK1 et GSK3 $\beta$  de phosphoryler le  $\beta$ -caténine et de la diriger ainsi vers l'ubiquitinylation et la dégradation. Dans ce cas, les facteurs de transcription Lef/Tcf sont maintenus inactifs dans le noyau. Côté périveineux, la voie Wnt est activée, ce qui permet une dissociation du complexe de dégradation de  $\beta$ -caténine : la forme non phosphorylée de  $\beta$ -caténine peut alors s'accumuler, se transporter dans le noyau, où, en se liant aux facteurs Lef/Tcf, elle permet la transcription de ses gènes cibles.

cerbée du fait d'une forte expression en enzymes périverseuses, comme la glutamine synthétase (Figure 1B). La traduction phénotypique de ces perturbations était une forte hyperammoniémie et une hyperglutaminémie chez ces souris, ces deux molécules fortement toxiques étant probablement responsables de la mort des animaux par encéphalopathie hépatique [5].

Deux autres équipes montraient parallèlement que la synthèse d'enzymes appartenant à la famille des cytochromes P450 était, elle aussi, dépendante de la signalisation  $\beta$ -caténine [6,7]. Ces enzymes assurent des fonctions dans le métabolisme des xénobiotiques (drogues, alcools, carcinogènes) ou dans la biosynthèse des hormones, cholestérol et acides biliaires. Par exemple, les enzymes périverseuses Cyp1a2 et Cyp2e1 métabolisent dans le foie le paracétamol sous sa forme active. Or, à la suite de l'invalidation hépatique du gène  $\beta$ -caténine, la perte de Cyp1a2 et Cyp2e1 rendait les souris résistantes à la nécrose centrolobulaire qui fait suite à une intoxication massive par le paracétamol [7].

Ainsi, la voie Wnt/  $\beta$ -caténine possède un rôle essentiel dans l'homéostasie hépatique en assurant le contrôle d'au moins deux de ses fonctions métaboliques zonées (métabolisme azoté et xénobiotiques). Apc est la molécule qui, par sa

surabondance dans l'aire périportale, permet de limiter la signalisation Wnt/  $\beta$ -caténine à la région périverseuse du foie. Ce rôle critique d'Apc dans un système physiologique où la voie  $\beta$ -caténine est activée a déjà été observé dans l'épithélium intestinal où la forte accumulation d'Apc dans les villosités différenciées, permet de restreindre le signal Wnt/  $\beta$ -caténine aux cryptes prolifératives et en particulier aux cellules souches intestinales. C'est ainsi qu'Apc avait été défini comme le gardien de l'épithélium intestinal (*gate-keeper* des Anglo-Saxons), sa perte étant responsable de l'initiation de la cancérogenèse colique [8]. Même si en cancérogenèse hépatique liée à l'activation d'un signal  $\beta$ -caténine (30-40 % des carcinomes hépatocellulaires [9]), des mutations du gène suppresseur de tumeur Apc semblent être peu impliquées, nous avons néanmoins montré en modèle murin que la perte d'Apc était capable de conduire au développement de tumeurs hépatiques [3,10]. Ce rôle oncogénique de la perte d'Apc, ainsi que l'importance cruciale de cette molécule dans l'homéostasie hépatique (via son rôle dans la zonation) nous permettent de proposer aujourd'hui qu'Apc soit le gardien de la zonation hépatique (*zonation-keeper*). ♦

## Wnt/ $\beta$ -caténin pathway and liver metabolic zonation: a new player for an old concept

### RÉFÉRENCES

1. Jungermann K, Sasse D. Heterogeneity of liver parenchymal cells. *Trends Biochem Sci* 1978 ; 3 : 198-202.
2. Cadoret A, Ovejero C, Terris B, et al. New targets of beta-catenin signaling in the liver are involved in the glutamine metabolism. *Oncogene* 2002 ; 21 : 8293-301.
3. Colnot S, Decaens T, Niwa-Kawakita M, et al. Liver-targeted disruption of Apc in mice activates beta-catenin signaling and leads to hepatocellular carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 ; 101 : 17216-21.
4. Ovejero C, Cavard C, Perianin A, et al. Identification of the leukocyte cell-derived chemotaxin 2 as a direct target gene of beta-catenin in the liver. *Hepatology* 2004 ; 40 : 167-76.
5. Benhamouche S, Decaens T, Godard C, et al. Apc tumor suppressor gene is the «zonation-keeper» of mouse liver. *Dev Cell* 2006 (sous presse).
6. Hailfinger S, Jaworski M, Braeuning A, et al. M. Zonal gene expression in murine liver: lessons from tumors. *Hepatology* 2006 ; 43 : 407-14.
7. Sekine S, Lan BY, Bedolli M, et al. Liver-specific loss of beta-catenin blocks glutamine synthesis pathway activity and cytochrome p450 expression in mice. *Hepatology* 2006 ; 43 : 817-25.
8. Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 1996 ; 87 : 159-70.
9. De La Coste A, Romagnolo B, Billuart P, et al. Somatic mutations of the beta-catenin gene are frequent in mouse and human hepatocellular carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 8847-51.
10. Colnot S, Decaens T, Perret C. Activating a beta-catenin signal in the liver is oncogenic. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 355-7.

## NOUVELLE



### La cystéamine rétablit les dynamiques intracellulaires et la sécrétion du BDNF dans la maladie de Huntington

Frédéric Saudou, Sandrine Humbert

Institut Curie, CNRS UMR 146,  
91405 Orsay Cedex, France.  
[Sandrine.Humbert@curie.u-psud.fr](mailto:Sandrine.Humbert@curie.u-psud.fr)  
[Frederic.Saudou@curie.u-psud.fr](mailto:Frederic.Saudou@curie.u-psud.fr)

► La maladie de Huntington (HD) est une maladie neurodégénérative caractérisée par des mouvements incontrôlés (chorée) et des désordres psychiques et intellectuels qui conduisent à une incapacité totale et à la démence [1]. La lésion neuropathologique dans HD est une dégénérescence spécifique de cer-

tains neurones du cerveau, en particulier les neurones du striatum, structure impliquée dans le contrôle du mouvement. Le gène responsable de la maladie a été identifié, il code une protéine de 350 kDa appelée huntingtine qui n'a aucune homologie avec des protéines connues. Le gène huntingtine contient

dans sa séquence codante une répétition polymorphique du trinuécléotide, CAG traduite en une répétition de glutamines (polyQ) au niveau protéique. Lorsque le nombre de ces répétitions excède 35, le gène code une version de la huntingtine qui conduit à l'apparition de la maladie.