

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 β -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 β -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/ β -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/ β -caténine à la région périverseuse du foie. Ce rôle critique d'Apc dans un système physiologique où la voie β -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/ β -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 β -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/ β -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
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.



À l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement pour prévenir l'apparition des symptômes ou ralentir la progression de la maladie, et la mort survient chez les patients entre 10 à 20 ans après l'apparition des premiers symptômes. La cystamine est une molécule qui pourrait avoir un intérêt thérapeutique car elle possède des propriétés protectrices dans HD [2, 3]. Les travaux de Borrell-Pagès *et al.* décrivent le mode d'action de cette molécule qui agit, au moins en partie, en augmentant la sécrétion du facteur neurotrophique *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) [4]. La forme réduite de la cystamine, la cystéamine, qui a fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché, possède des propriétés identiques et pourrait donc représenter un traitement pour HD.

La cystamine augmente les niveaux de BDNF

La cystamine est à l'origine connue pour son rôle inhibiteur de la transglutaminase (TGase). Cette enzyme assure la liaison entre des protéines contenant d'un part des résidus glutamines et, d'autre part, une lysine. Plusieurs études ont montré que la TGase pourrait

intervenir dans HD [5]. Des peptides contenant des séquences polyQ ainsi que la huntingtine-polyQ sont des substrats de la TGase. De plus, les niveaux protéiques de TGase sont augmentés chez les patients et dans des modèles murins de HD. Effectivement, des souris HD traitées par la cystamine présentent moins de perte neuronale, de meilleures performances motrices ainsi qu'une meilleure survie. Cependant, jusqu'à présent, le mode d'action de la cystamine n'était pas complètement élucidé. L'étude de Borrell-Pagès montre que la cystamine augmente les concentrations de la protéine chaperon HSJ1b, majoritairement neuronale. Les concentrations de cette protéine sont diminuées dans des extraits *post-mortem* de cerveaux de patients HD par rapport à des cerveaux témoins. Les auteurs ont déterminé l'effet de HSJ1b dans un modèle cellulaire qui récapitule les caractéristiques de HD. Ce modèle consiste à transfecter des neurones striataux en culture primaire par la huntingtine sauvage ou mutante. La huntingtine mutante conduit à la formation d'agrégats caractéristiques et à la mort neuronale. Dans ce modèle, HSJ1b inhibe la

mort induite par la huntingtine-polyQ. Cependant, alors que les chaperons ont été particulièrement étudiés dans HD car ces protéines inhibent l'agrégation, HSJ1b n'a pas d'effet sur l'agrégation de la huntingtine-polyQ. De la même façon, chez le nématode *Caenorhabditis elegans*, HSJ1b bloque le dysfonctionnement neuronal sans effet majeur sur les inclusions intranucléaires.

Comment la cystamine est-elle neuroprotectrice ? La cystamine agit en augmentant la sécrétion du facteur neurotrophique, BDNF. Ce facteur, absolument indispensable pour la croissance et la survie des neurones du striatum, voit ses concentrations diminuées dans le cerveau de patients atteints de HD [6, 7]. L'augmentation de la sécrétion de BDNF de l'appareil de Golgi vers le cytoplasme des cellules met en jeu au niveau moléculaire, à la fois HSJ1b et la transglutaminase (*Figures 1 et 2*).

Les auteurs ont ensuite analysé la conséquence de l'augmentation de la sécrétion de BDNF. Dans des cellules en culture, la cystamine augmente les niveaux de BDNF libérés, ce qui se traduit chez une souris traitée par cette molécule par une augmentation du BDNF dans le cerveau. Enfin, les concentrations sanguines de BDNF sont également augmentées reflétant ainsi la situation au niveau cérébral.

La cystéamine récapitule les propriétés de la cystamine

La forme réduite de la cystamine - son précurseur métabolique - la cystéamine, est utilisée pour traiter une maladie rare de l'enfant, la cystinose. Ainsi, la cystéamine pourrait être testée directement en phase II d'études cliniques chez des patients HD. Borrell-Pagès *et al.* ont montré que cette molécule produit des effets biologiques similaires à la cystamine *in vitro* et *in vivo*. La cystéamine est neuroprotectrice dans un modèle murin de HD et cet effet dépend de la production de BDNF chez ces animaux. La cystéamine, comme la cystamine, augmente les niveaux de BDNF dans le cerveau ainsi que dans le sang de souris et de rats traités.

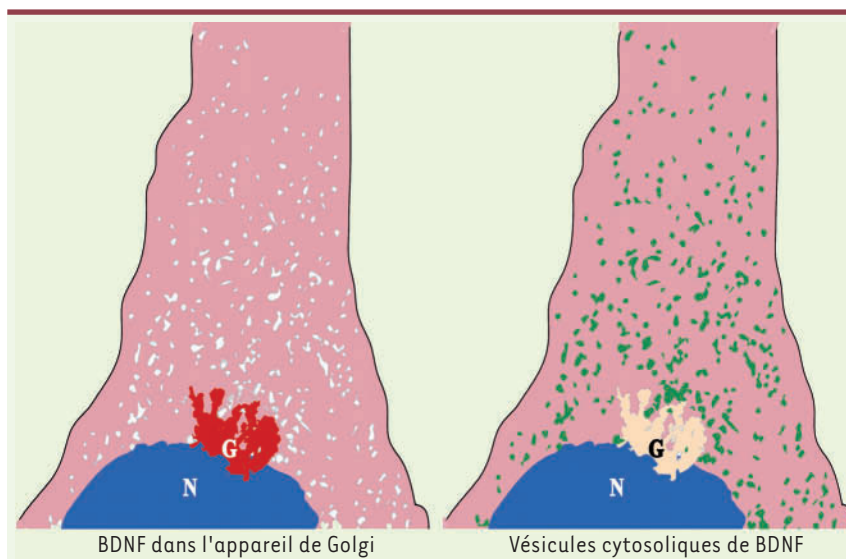


Figure 1. Le facteur BDNF dans la cellule. Schéma représentant le BDNF dans l'appareil de Golgi et les vésicules cytosoliques de BDNF. La mesure de la répartition du BDNF dans ces deux compartiments a permis de montrer que la cystéamine stimule le passage du BDNF du Golgi vers le cytoplasme (schéma, Fabrice P. Cordelières, Institut Curie, Orsay, France).

Les niveaux de BDNF sont réduits dans le cerveau de patients HD [6, 7]. Les travaux de Borrell-Pagès *et al.* montrent que les concentrations sanguines de BDNF sont réduites dans un modèle murin de HD, mais aussi et surtout dans un modèle primate, plus proche de la pathologie humaine. Lorsque ces primates sont traités par la cystéamine, le niveau sanguin de BDNF est augmenté. Ainsi, la cystéamine représenterait un traitement pour HD et les niveaux sanguins de BDNF pourraient servir de biomarqueurs pour suivre l'efficacité de ce traitement.

Rétablir les dynamiques intracellulaires dans HD comme piste thérapeutique

Les mécanismes moléculaires exacts par lesquels la huntingtine-polyQ conduit au dysfonctionnement et à la mort de neurones ne sont pas encore tota-

lement compris. Le gain d'une nouvelle fonction toxique de la protéine mutante a été largement étudié dans HD du fait du caractère dominant de cette maladie. Cependant, il apparaît de plus en plus clairement que la perte des fonctions de la huntingtine pourrait aussi intervenir [8]. En bon accord avec cette hypothèse, la huntingtine stimule le transport de BDNF le long des microtubules [6]. Par la nature de ses interacteurs, il est probable que le rôle de la huntingtine dans les dynamiques intracellulaires ne se limite pas au transport microtubule-dépendant. Des travaux récents montrent effectivement que la *huntingtin-associated protein 40*, HAP40 et la huntingtine forment un complexe régulant l'endocytose et que cette fonction est perturbée dans HD [9]. Des dérèglements des dynamiques intracellulaires dans les neurones ont des conséquences dramatiques sur la

viabilité cellulaire. Dans ce contexte, des approches de biologie cellulaire telles que celle décrite dans l'étude de Borrell-Pagès *et al.* devraient permettre d'identifier des molécules capables de corriger les dysfonctionnements dans les dynamiques intracellulaires et, qui présenteraient par conséquent un intérêt thérapeutique. ♦

Cystéamine restores intracellular dynamics and BDNF secretion in Huntington's disease

RÉFÉRENCES

1. Young AB. Huntingtin in health and disease. *J Clin Invest* 2003; 111 : 299-302.
2. Karpuj MV, Becher MW, Springer JE, *et al.* Prolonged survival and decreased abnormal movements in transgenic model of Huntington disease, with administration of the transglutaminase inhibitor cystamine. *Nat Med* 2002; 8 : 143-9.
3. Dedeoglu A, Kubilus JK, Jeitner TM, *et al.* Therapeutic effects of cystamine in a murine model of Huntington's disease. *J Neurosci* 2002; 22 : 8942-50.
4. Borrell-Pages M, Canals JM, Cordelières FP, *et al.* Cystamine and cysteamine increase brain levels of BDNF in Huntington disease via HSP1b and transglutaminase. *J Clin Invest* 2006; 116 : 1410-24.
5. Lesort M, Chun W, Tucholski J, *et al.* Does tissue transglutaminase play a role in Huntington's disease? *Neurochem Int* 2002; 40 : 37-52.
6. Gauthier LR, Charrin BC, Borrell-Pages M, *et al.* Huntingtin controls neurotrophic support and survival of neurons by enhancing BDNF vesicular transport along microtubules. *Cell* 2004; 118 : 127-38.
7. Zuccato C, Ciammola A, Rigamonti D, *et al.* Loss of huntingtin-mediated BDNF gene transcription in Huntington's disease. *Science* 2001; 293 : 493-8.
8. Cattaneo E, Zuccato C, Tartari M. Normal huntingtin function : an alternative approach to Huntington's disease. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6 : 919-30.
9. Pal A, Severin F, Lommer B, *et al.* Huntingtin-HAP40 complex is a novel Rab5 effector that regulates early endosome motility and is up-regulated in Huntington's disease. *J Cell Biol* 2006; 172 : 605-18.

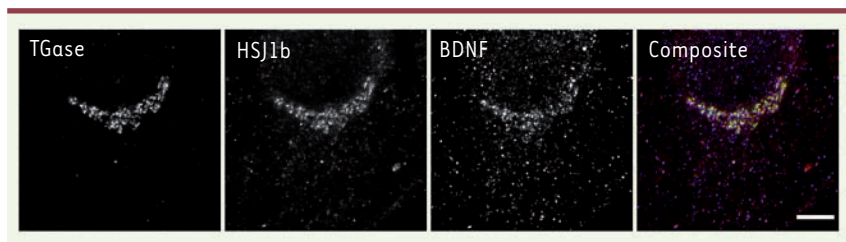


Figure 2. La transglutaminase (TGase), le chaperon HSP1b et le BDNF sont localisés au niveau de l'appareil de Golgi. Les cellules sont fixées et immunomarquées pour ces trois protéines puis analysées par microscopie à déconvolution. Le composite représente la superposition des trois images obtenues. Barre d'échelle : 10 µm (photo, Fabrice P. Cordelières, Institut Curie, Orsay, France).

ILLUSTRATIONS DES ARTICLES (vignettes) : p. 941 : triple hélice d'ADN (photo Sheng Sun-Jian - © Photothèque Inserm) - p. 947 : carcinome basocellulaire (© photo Nicole Basset-Seguain) - p. 953 : lésion d'une artère (photo Mary Osborne - © Photothèque Inserm) - p. 961 : monocyte (photo Dimitri Dantchev - © Photothèque Inserm) - p. 969 : cellule infectée par le VIH (photo Jean-Claude Chermann - © Photothèque Inserm) - p. 973 : vaisseaux de la cochlée (photo Yves Cazals - © Photothèque Inserm) - p. 979 : cochlée traumatisée par le bruit (photo Marc Lenoir - © Photothèque Inserm) - p. 979 : hématies et plaquettes (photo Michel Depardieu - © Photothèque Inserm) - p. 990 : virus H5N1 (photo Michel Depardieu - © Photothèque Inserm) - p. 993 : interférence par l'ARN (photo Michel Depardieu - © Photothèque Inserm) - p. 995 : structure de l'ARN polymérase II (© photo André Sentenac).

INDEX DES ANNONCEURS : France Info, 2^e couv., p. 952. - Bulletin d'abonnement, p. 932. - Société Française de Cardiologie, p. 940. - Guide Rosenwald, p. 946. - Neuroendoscopy 2007, p. 959. - EDK, p. 959, p. 984, p. 989, p. 994. - Inserm, p. 960. - Promega, p. 968. - Institut Pasteur, p. 978. - SFETD, p. 992. - Institut Curie, p. 998. - JFN, p. 1002. - Fondation Armée du Salut, p. 1006. - AFM, 3^e couv. - Planète Cerveau, 4^e couv.