

## Troubles neurologiques et trichothiodystrophie Sans TFIH, les hormones thyroïdiennes défont

Emmanuel Compe, Jean-Marc Egly

Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, BP 10142, 67404 Illkirch Cedex, CU Strasbourg, France. [egly@igbmc.u-strasbg.fr](mailto:egly@igbmc.u-strasbg.fr)

► La trichothiodystrophie (TTD) est une maladie rare (1 à 2 cas pour 1 million d'individus) qui tire son nom du fait qu'une diminution des résidus soufrés dans la kératine engendre chez les patients des ongles et des cheveux cassants. Les patients atteints de TTD peuvent en outre développer une ichtyose, une sensibilité accrue aux ultraviolets, une lipodystrophie, un retard de croissance, ou différents défauts du système nerveux central (microcéphalie, démyélinisation...) qui sont à l'origine de retards mentaux et/ou de troubles moteurs (tremblements, ataxie...) plus ou moins prononcés [1]. La TTD se transmet sur le mode autosomique récessif en conséquence de mutations au sein des gènes *p8*, *xpb*, *xpd* ou *xpg*. De manière remarquable, les produits de trois de ces gènes (les protéines p8, XPB et XPD) se retrouvent au sein d'un seul et même complexe appelé TFIH, la protéine XPG étant quant à elle un partenaire de ce complexe. TFIH se compose de plusieurs sous-unités se répartissant dans deux sous-complexes : le cœur (contenant 6 sous-unités dont p8 et l'hélicase XPB) et le CAK (*cdk activating kinase*, contenant trois sous-unités dont la kinase cycline-dépendante *cdk7*), ces deux sous-complexes interagissant en faisant intervenir l'hélicase XPD [2].

TFIH est un facteur essentiel dans le processus de transcription. Mais il est également impliqué dans la réparation de lésions de l'ADN par excision-resynthèse de nucléotides (NER) [3], lésions qui

sont engendrées par les rayonnements ultraviolets, divers agents antitumoraux ou environnementaux qui perturbent la structure de la double hélice d'ADN. Longtemps, le syndrome TTD ne fut expliqué que par la réduction, voire l'absence totale, de système de réparation NER chez les patients. Or certains symptômes neurologiques, comme la démyélinisation, s'expliqueraient mieux par des défauts transcriptionnels engendrés par de mauvaises réponses hormonales, comme nous avons pu le constater précédemment pour la lipodystrophie [4, 5]. Dans un tel contexte, il était plausible d'imaginer une non réponse aux hormones thyroïdiennes (HT). En effet, ces hormones sont connues pour jouer un rôle prépondérant lors de la myélinogenèse, la croissance dendritique et axonale, la synaptogenèse ou la migration neuronale, en régulant de manière spatio-temporelle toute une série de gènes cibles *via* des récepteurs nucléaires spécifiques (appelés TR) capables de reconnaître des séquences localisées dans le promoteur de ces gènes.

Afin d'établir si les troubles neurologiques observés chez les patients atteints de TTD résultent d'un défaut d'activité des récepteurs TR, nous avons utilisé des souris transgéniques portant la mutation R722W dans la sous-unité XPD, mutation la plus fréquente chez les patients [6, 7]. Ces animaux développent des troubles de la coordination motrice, et nous avons observé, vingt jours après la naissance, une microcéphalie accompa-

gnée d'une démyélinisation de certaines régions, comme le *caudate putamen*, le *corpus callosum* ou le thalamus. Ces défauts apparaissent au moment où les HT jouent un rôle critique dans le développement du système nerveux central chez la souris [8]. Nous avons alors analysé l'expression de gènes cibles des HT et connus pour leur rôle dans la structure de la myéline (comme MBP pour *myelin basic protein* et PLP pour *proteolipid protein*). Cette analyse révéla clairement que la régulation de ces gènes est affectée d'une manière qui est spécifique de régions dans le cerveau des animaux TTD.

Comment expliquer alors qu'une mutation au sein de TFIH puisse provoquer un tel défaut de réponses aux HT ? Cette dérégulation implique un défaut de recrutement des récepteurs TR sur le promoteur de leurs gènes cibles. Un tel défaut ne résulte pas d'une absence de récepteurs TR dans le système nerveux central des animaux TTD mais d'une diminution de la concentration cellulaire de TFIH, un phénotype biochimique des cellules TTD [9]. La réduction de la quantité de TFIH résulte d'une déstabilisation du complexe dont l'intégrité ne peut être maintenue à cause de la mutation présente dans la sous-unité XPD [2, 9]. Ces observations nous amènent à analyser si une telle diminution de concentration de TFIH participait au défaut de recrutement des TR sur leurs éléments de réponse. Nos travaux démontrent de fait qu'en interagissant



directement avec ces récepteurs, TFIH permet la fixation et la stabilisation des TR sur leurs éléments de réponse, attribuant ainsi à ce complexe une fonction de coactivateur transcriptionnel. Outre son rôle dans l'initiation de la transcription, TFIH intervient donc dans la régulation de l'expression des gènes en stabilisant les récepteurs nucléaires sur leurs séquences cibles [6].

Ainsi ces travaux permettent de mieux préciser l'étiologie des symptômes neurologiques associés au syndrome TTD. Toutefois, la nature pléiotrope de ce syndrome ne peut s'expliquer par la seule défaillance de la voie de transactivation relayée par les TR. Une même mutation au sein de TFIH altère en effet l'activité transactivatrice de plusieurs récepteurs nucléaires [4, 5, 10], ce qui fait que les influences croisées de différentes voies hormonales doivent être prises en compte dans l'émergence du syndrome TTD. Il est donc nécessaire de mieux connaître le mode d'action de TFIH et l'incidence de ses mutations sur l'activité des récepteurs nucléaires, ce qui pourrait nous permettre *in fine* d'amenuiser les symptômes développés par les patients. ♦

**Neurological disorders and trichothiodystrophy: when the transcription process is impaired**

## RÉFÉRENCES

- Bergmann E, Egly JM. Trichothiodystrophy, a transcription syndrome. *Trends Genet* 2001 ; 17 : 279-86.
- Coin F, Marinoni JC, Rodolfo C, et al. Mutations in the XPD helicase gene result in XP and TTD phenotypes, preventing interaction between XPD and the p44 subunit of TFIH. *Nat Genet* 1998 ; 20 : 184-8.
- Schaeffer L, Roy R, Humbert S, et al. DNA repair helicase: A component of BTF2 (TFIIH) basic transcription factor. *Science* 1993 ; 260 : 58-63.
- Compe E, Drane P, Laurent C, et al. Dysregulation of the peroxisome proliferator-activated receptor target genes by XPD mutations. *Mol Cell Biol* 2005 ; 25 : 6065-76.
- Keriel A, Stary A, Sarasin A, et al. XPD mutations prevent TFIH-dependent transactivation by nuclear receptors and phosphorylation of RARalpha. *Cell* 2002 ; 109 : 125-35.
- Compe E, Malerba M, Soler L, et al. Neurological defects in trichothiodystrophy reveal a coactivator function of TFIH. *Nat Neurosci* 2007 ; 10 : 1414-22.
- De Boer J, De Wit J, Van Steeg H, et al. A mouse model for the basal transcription/DNA repair syndrome trichothiodystrophy. *Mol Cell* 1998 ; 1 : 981-90.
- Anderson GW. Thyroid hormones and the brain. *Front Neuroendocrinol* 2001 ; 22 : 1-17.
- Botta E, Nardo T, Lehmann AR, et al. Reduced level of the repair/transcription factor TFIH in trichothiodystrophy. *Hum Mol Genet* 2002 ; 11 : 2919-28.
- Drane P, Compe E, Catez P, et al. Selective regulation of vitamin D receptor-responsive genes by TFIH. *Mol Cell* 2004 ; 16 : 187-97.

### TIRÉS À PART

J.M. Egly

**La Fondation Internationale Balzan**  
est heureuse de vous présenter les lauréats des



## Prix Balzan 2007

**Rosalyn Higgins** (Royaume-Uni)  
pour le droit international après 1945

**Sumio Iijima** (Japon)  
pour la nanoscience

**Michel Zink** (France)  
pour la littérature européenne (1000-1500)

**Jules Hoffmann** (France) et **Bruce Beutler** (USA)  
pour l'immunité innée

Tous les trois ans – délai minimum – la Fondation Balzan décerne également un

*Prix pour l'humanité, la paix et la fraternité entre les peuples.*

En 2007 il a été attribué à  
Karlheinz Böhm (Autriche)

**La cérémonie de remise des Prix Balzan**, qui a lieu alternativement à Rome et à Berne pour respecter le caractère italo-suisse de la Fondation Balzan, s'est tenue cette année à Rome, le vendredi 23 novembre 2007.

**Les Prix Balzan** : Le montant de chaque Prix annuel est d'un million de francs suisses (environ 610 000 euros), dont la moitié doit être destinée par le lauréat à des projets de recherche, publications, diffusion, instrumentation, etc., impliquant de préférence de jeunes chercheurs.

## Prix Balzan 2008

Les prochains Prix Balzan, d'un million de francs suisses chacun, seront décernés dans les disciplines suivantes :

- arts figuratifs depuis 1700
- philosophie morale
- médecine préventive, vaccination incluse
- science du changement climatique

Les candidatures – en provenance d'universités ou d'institutions – devront parvenir au Comité Général Prix de la Fondation Internationale Balzan le **15 mars 2008** au plus tard.

Documentation demandée :

- un exposé spécifiant l'œuvre et les publications sur lesquelles la proposition se fonde
- une bibliographie
- un *curriculum vitae* contenant date et lieu de naissance, nationalité, résidence et adresse, une photographie récente, charge actuelle, principales activités académiques

Les candidatures personnelles ne sont pas admises.

Contact :

**Comité Général des Prix**  
**Président Sergio Romano**  
**Fondation Internationale Balzan « Prix »**  
**Piazzetta U. Giordano 4, I-20122 Milano, Italie**  
**Tél. +39 02-7600.2212, Fax +39 02-7600.9457**  
**e-mail: [balzan@balzan.it](mailto:balzan@balzan.it)**

### But et organisation de la Fondation Balzan

La *Fondation Internationale Balzan* possède deux sièges, l'un à Milan de droit italien, l'autre à Zurich de droit suisse.

La *Fondation Internationale Prix E. Balzan "Prix"*, dont le siège est à Milan, a pour but d'encourager, sans distinction de nationalité, de race et de religion, la culture, les sciences et les initiatives humanitaires les plus méritoires dans le domaine de la paix et de la fraternité entre les peuples. Elle le fait en attribuant chaque année quatre prix d'une valeur totale de quatre millions de francs suisses (environ 2 440 000 euros). Tous les trois ans – délai minimum – la Fondation Balzan décerne également un prix pour l'humanité, la paix et la fraternité entre les peuples, dont le montant s'élève actuellement à deux millions de francs suisses. Les candidatures pour les prix annuels sont présentées par des institutions culturelles et scientifiques du monde entier expressément interpellées à cet effet, et sont ensuite sélectionnées par le Comité Général des Prix, organe de la Fondation dont les 20 membres représentent différents pays européens.

La *Fondation Internationale Prix E. Balzan* – « Fonds », dont le siège est à Zurich, partage ces objectifs et administre le patrimoine légué par Eugenio Balzan.

Pour plus d'informations :

e-mail: [balzan@balzan.it](mailto:balzan@balzan.it) - <http://www.balzan.org/>