

connues, ne couvrent que moins de la moitié des gènes qui contribuent au T2DM [9]. Quoiqu'il en soit, ce qui est le plus important c'est la preuve de principe qu'établissent ces résultats : ils nous permettent d'espérer qu'à la fin de notre Phase 2 - tout comme à l'issue des efforts comparables qu'accomplissent d'autres groupes de recherche - toutes les composantes déterminantes de la génétique du T2DM seront connues. Ce qui reste moins certain demeure l'échéancier du développement de modalités de traitements fondées sur ces nouvelles connaissances. Dans l'immédiat, ces découvertes nous permettront d'instaurer des méthodes de diagnostic plus efficaces. À partir d'une goutte de sang prélevée chez un individu dès sa naissance, on pourrait déterminer s'il présente un risque élevé de souffrir de T2DM ; une telle connaissance permettrait de concentrer les interventions préventives sur une petite partie de la population. Une modification du mode de vie de ces personnes

porteuses d'un risque peut, en effet, dans la plupart de cas, leur éviter les désagréments de la maladie. D'une plus grande importance potentielle relève la capacité de distinguer, parmi les individus portant la même étiquette diagnostique, des sous-types d'étiologies différentes qui répondront à des options thérapeutiques appropriées. Nos travaux permettent donc de concevoir à brève échéance l'instauration d'une médecine personnalisée.

Le développement des *designer drugs*, médicaments qui cibleront spécifiquement les structures moléculaires dont les dérèglements sont pathogènes, représente un effort dont les résultats paraissent encore lointains. Au moins avons-nous la satisfaction pour le moment de constater que la progression de nos travaux est très encourageante. Il nous semble, en effet, que la seule façon de dominer complètement une maladie consiste à en établir les causes génétiques et moléculaires. ♦

What is new in the genetics of type 2 diabetes

RÉFÉRENCES

1. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2006 ; 38 : 320-3.
2. International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. *Nature* 2005 ; 437 : 1299-320.
3. Montpetit A, Chagnon F. La carte d'haplotype du génome humain : une révolution en génétique des maladies à hérédité complexe. *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 1061-8.
4. Sladek R, Rocheleau G, Rung J, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature* 2007 ; 445 : 881-5.
5. Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science* 2007 ; 316 : 1341-5.
6. Saxena R, Voight BF, Lyssenko V, et al. Diabetes genetics initiative of Broad Institute of Harvard and MIT, Lund University, and Novartis Institutes of biomedical research. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science* 2007 ; 316 : 1331-6.
7. Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, et al. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science* 2007 ; 316 : 1336-41.
8. Steinthorsdottir V, Thorleifsson G, Reynisdottir I, et al. A variant in CDKAL1 influences insulin response and risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2007 ; 39 : 770-5.
9. Frayling TM. Genome-wide association studies provide new insights into type 2 diabetes aetiology. *Nat Rev Genet* 2007 ; 8 : 657-62.

NOUVELLE

Mutation dans le gène *STAT3* chez des patients avec un syndrome Hyper-IgE

Capucine Picard

Les syndromes hyper-IgE

Le syndrome hyper-IgE (HIES) est un déficit immunitaire héréditaire de transmission autosomique dominante qui a été initialement décrit en 1966 [1]. Il est également appelé syndrome de Job ou de Buckley [2]. Il se caractérise, sur le plan infectieux, par la survenue d'abcès « froids » cutanés récurrents à staphylocoques, de pneumopathies bactériennes et fongiques, et par une augmentation

importante des immunoglobulines E (IgE) [2]. Les autres manifestations cliniques associées à ce déficit immunitaire sont un eczéma, une ostéopénie, une hyperlaxité ligamentaire, un retard à la chute des dents lactéales, ainsi qu'une dysmorphie [2]. Un très beau travail de Minegishi et al., récemment publié dans la revue *Nature*, a permis d'identifier un gène responsable de ce syndrome hyper-IgE autosomique dominant

Centre d'étude des déficits immunitaires, Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France. Génétique Humaine des Maladies Infectieuses, Inserm U550, Faculté Necker, 156, rue de Vaugirard, 75015 Paris, France. Université Paris Descartes, Faculté de Médecine Necker-Enfants Malades, 156, rue de Vaugirard, 75015 Paris, France. picardc@necker.fr capucine.picard@nck.aphp.fr

(HIES-AD) [3]. Ces mêmes auteurs avaient précédemment identifié une mutation homozygote dans le gène *TYK2* chez un patient avec un syndrome hyper-IgE autosomique récessif [4]. Ce gène *TYK2* code pour une enzyme à activité tyrosine kinase, la tyrosine kinase 2 (Tyk2), appartenant



à la famille des *Janus kinases* (Jak) (Figure 1). Le patient porteur de cette mutation présente une susceptibilité infectieuse plus large que celle des patients atteints d'un HIES-AD (infections bactériennes à *S. aureus*, à *Salmonella* et BCGite, Candidose, *Molluscum contagiosum* et infections herpétiques) [4]. Le phénotype cellulaire de ce patient, outre l'élévation des IgE, était marqué par un défaut de réponse cellulaire à l'IL-6/IL-10 et à IL-12/23 [4]. La molécule Tyk2 intervenant dans la signalisation des cytokines IL-6/IL-10 et IL-12/23, le phénotype clinique et immunologique de ce patient a incité Minegishi et ses collaborateurs à rechercher un défaut de réponse à l'IL-6 et à l'IL-10 chez les patients HIES-AD.

Défaut de réponse cellulaire aux interleukines-6 et -10 et mutations de STAT-3

Un défaut de réponse à l'IL-6 a été identifié dans les lymphocytes B de

patients HIES-AD, ainsi qu'un défaut de réponse à l'IL-10 de leurs macrophages [3]. Ce phénotype immunologique a conduit les auteurs à séquencer les molécules communes impliquées dans la signalisation de ces deux cytokines. Ce travail a permis d'identifier des mutations hétérozygotes dominantes négatives dans le gène *STAT3* (*signal transducer and activator of transcription 3*) chez 8 patients avec un HIES-AD [3]. Une équipe américaine a secondairement confirmé ces données en décrivant des mutations hétérozygotes du gène *STAT3* chez 50 patients présentant un HIES-AD, dont 17 cas familiaux [5]. *STAT3* est un facteur activateur de transcription qui est phosphorylé par Tyk2 (Figure 1). Il est impliqué dans la signalisation de nombreuses cytokines telles que l'IL-10 et l'IL-6, mais aussi les cytokines reconnues par le récepteur de l'IL-6, la gp-130 (IL-6 ; IL-11, IL-27, IL-31, OSM [oncostatine M], CNTF [*ciliary neurotrophic factor*]

et CT-1 [*cardiotrophine 1*]) [6]. Les mutations identifiées chez les patients sont localisées dans deux régions de la molécule *STAT3*, le domaine de liaison à l'ADN et le domaine SH2¹ [3, 5]. Ces travaux permettent un début de compréhension de la physiopathologie de ce déficit immunitaire héréditaire. Les voies de signalisation de l'IL-6 et de l'IL-10 sont donc importantes pour la réponse immunitaire en particulier vis-à-vis des staphylocoques, mais semblent redondantes avec celles de l'immunité protectrice vis-à-vis de la plupart des autres agents pathogènes. Cette identification moléculaire va permettre un diagnostic plus précoce et une meilleure prise en charge des patients atteints de HIES-AD. ♦

STAT3 mutation identified in patients with Hyper-IgE syndrome

RÉFÉRENCES

1. Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ. Job's syndrome. Recurrent, « cold », staphylococcal abscesses. *Lancet* 1966 ; 1 : 1013-5.
2. Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, et al. Hyper-IgE syndrome with recurrent infections--an autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 692-702.
3. Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, et al. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of *STAT3* cause hyper-IgE syndrome. *Nature* 2007 ; 448 : 1058-62.
4. Minegishi Y, Saito M, Mario T, et al., Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. *Immunity* 2006 ; 25 : 745-55.
5. Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, et al. *STAT3* mutations in the hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1608-19.
6. Akira S. Roles of *STAT3* defined by tissue-specific gene targeting. *Oncogene* 2000 ; 19 : 2607-11.

¹ Les domaines *Src-homology 2* (SH2) sont des modules de 100 acides aminés qui fixent des peptides contenant des tyrosines phosphorylées.

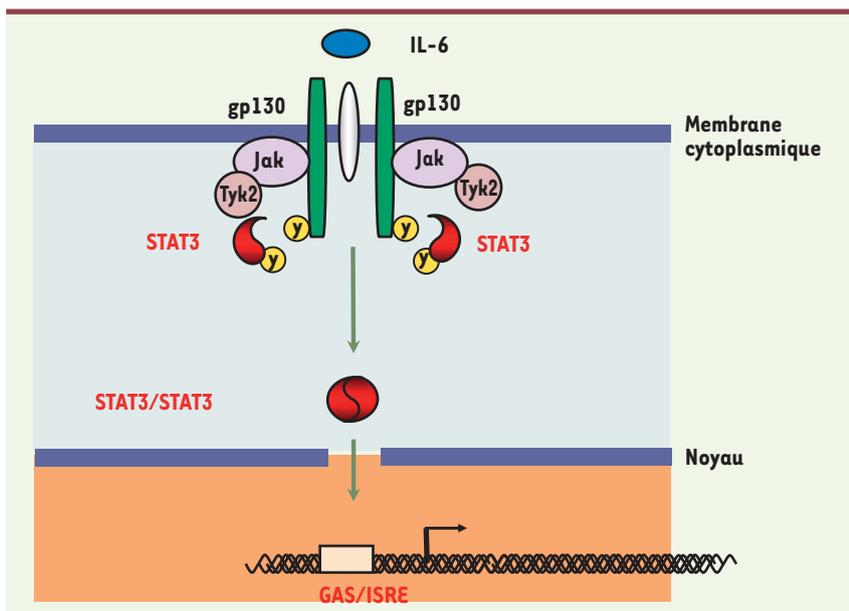


Figure 1. Rôle de *STAT3* dans la transduction du signal cytokinique. L'IL-10 et les cytokines reconnues par le récepteur gp-130 (IL-6 ; IL-11, IL-27, IL-31, OSM, CNTF et CT-1) en se fixant sur leurs récepteurs recrutent des facteurs cytoplasmiques transactivateurs, et en particulier les molécules *STAT3*. *STAT3* (représenté en rouge) est un facteur activateur de transcription qui est phosphorylé par Tyk2 et Jak, puis forme un homodimère qui va migrer dans le noyau et se fixer sur un motif GAS (*gamma activated site*) dans la région promotrice de gènes impliqués entre autres dans la réponse immunitaire.