



de la mutation p.Y522S serait associée à une fuite de Ca^{2+} du RS responsable d'une activation de la nNOS (*nitric oxide synthase*) [9]. Les RNS produits entraîneraient une S-nitrosylation de la Cys 3635 de RYR1 se traduisant par une augmentation de l'activation du canal muté à des températures supra-physiologiques. La fuite de Ca^{2+} du RS causée par la mutation p.Y522S serait par ailleurs responsable d'un stress oxydatif chronique générateur d'altérations mitochondriales, elles-mêmes susceptibles d'amplifier le stress oxydatif et d'enclencher un cycle délétère stress-dommages (Figure 2). Il est cependant à noter qu'aucune altération significative des mitochondries n'a été observée dans les muscles des patients porteurs de la mutation p.Y522S, ni décrite dans les muscles de nombreux autres patients porteurs de mutations de type HM.

Conclusions et perspectives

Des travaux récents réalisés chez la souris et chez l'homme montrent qu'en réponse à un exercice physique intense,

RYR1 serait le siège d'un important remodelage comportant d'une part une phosphorylation de la Ser 2843 dépendante de la PKA (*protein kinase A*) et une S-nitrosylation des Cys 3635 et 2327, et d'autre part une déplétion en FKBP12 [10]. La fuite importante du Ca^{2+} du RS au travers de ces RYR1 « remodelés » pourrait être la cause de dommages musculaires via une activation de la calpaïne par le Ca^{2+} et être l'un des composants de la limitation à l'exercice des muscles squelettiques.

Ces différentes données montrent que les modifications de l'état redox de RYR1 jouent un rôle important dans la modulation de son activité canal. Les différents événements impliqués dans le remodelage de RYR1 normal ou muté pourraient constituer des cibles thérapeutiques comme le suggère l'action du JTV519, une 1,4-benzothiazépine qui provoque la fixation de FKBP12 sur RYR1 et qui améliorerait la fonction musculaire squelettique dans un modèle d'infarctus post-myocardique chez le rongeur [10]. ♦

Ryanodine receptor: redox state matters

RÉFÉRENCES

1. Lacampagne A, Fauconnier J, Richard S. Récepteur de la ryanodine et dysfonctionnement myocardique. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 24 : 399-405.
2. Sun J, Xu L, Eu JP, et al. Classes of thiols that influence the activity of the skeletal muscle calcium release channel. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 15625-30.
3. Aghdasi, B, Reid MB, Hamilton SL. Nitric oxide protects the skeletal muscle Ca^{2+} release channel from oxidation induced activation. *J Biol Chem* 1997 ; 272 : 25462-7.
4. Eu JP, Sun J, Xu L, et al. The skeletal muscle calcium release channel: coupled O_2 sensor and NO signaling functions. *Cell* 2000 ; 102 : 499-509.
5. Monnier N, Kozak-Ribbens G, Krivosic-Horber R, et al. Correlations between genotype and pharmacological, histological, functional and clinical phenotypes in malignant hyperthermia susceptibility. *Hum Mutat* 2005 ; 26 : 413-25.
6. Chelu MG, Goonasekera SA, Durham WJ, et al. Heat- and anesthesia-induced malignant hyperthermia in an RyR1 knock-in mouse. *FASEB J* 2006 ; 20 : 329-30.
7. Quane KA, Keating KE, Healy JMS, et al. Mutation screening of the RYR1 gene in malignant hyperthermia: detection of a novel Tyr to Ser mutation in a pedigree with associated cores. *Genomics* 1994 ; 23 : 236-9.
8. Monnier N, Krivosic-Horber R, Payen JF, et al. Presence of two different genetic traits in malignant hyperthermia families. *Anesthesiology* 2002 ; 97 : 1067-74.
9. Durham WJ, Aracena-Parks P, Long C, et al. RyR1 S-nitrosylation underlies environmental heat stroke and sudden death in Y522S RyR1 knockin mice. *Cell* 2008 ; 133 : 53-65.
10. Bellingier AE, Reiken S, Dura M, et al. Remodeling of ryanodine receptor complex causes leaky channels: a molecular mechanism for decreased exercise capacity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 2198-2202.

NOUVELLE

Inflammation intestinale et stress du réticulum endoplasmique

Un lien génétique

Eric Chevet

Avenir Inserm U889, Université Bordeaux 2, 146, rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux, France
eric.chevet@u-bordeaux2.fr

► Les maladies inflammatoires de l'intestin ont souvent été attribuées à une réponse immunitaire de la muqueuse intestinale à la flore microbienne. Cependant les mécanismes exacts impliqués dans ce processus inflammatoire restent mal connus. Dans deux revues récentes, les équipes de Randal Kaufman et Laurie Glimcher ont décrit

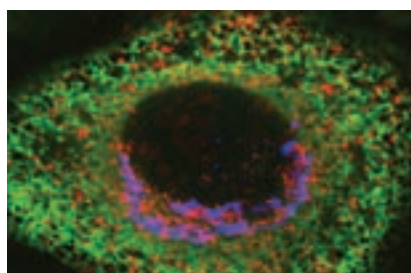
le rôle potentiel des voies de signalisation du stress émanant du réticulum endoplasmique (RE) dans l'inflammation et la réponse immunitaire [1, 2]. Cette réponse cellulaire intégrée - appelée *Unfolded Protein Response* (UPR) - est activée en réponse à une accumulation de protéines mal conformées dans la lumière du RE.

Elle facilite le repliement, l'export et la dégradation des protéines dans des conditions de stress [3]. Dans les cellules de mammifères, la réponse UPR est sous le contrôle de trois protéines transmembranaires du RE, dont *inositol requiring enzyme-1 alpha and beta* (IRE1 $\alpha\beta$). IRE1 est la protéine initiateur de la voie de signa-

lisation de l'UPR la plus conservée au cours de l'évolution. Elle possède dans son domaine cytosolique une activité kinase et une activité endoribonucléase dont l'activation lors du stress du RE contribue à l'épissage non conventionnel d'un intron de 26 nucléotides dans l'ARNm codant pour la protéine *X-box binding protein-1* (XBP1). Cela conduit à un changement du cadre de lecture et à la traduction d'une nouvelle protéine, dont les propriétés de facteur de transcription conduisent à l'induction d'un groupe de gènes cibles de l'UPR.

Jusqu'à aujourd'hui, l'UPR a été impliquée dans de nombreux phénomènes physiologiques et physiopathologiques incluant les maladies neurodégénératives, le diabète ou encore les cancers [4, 5]. Dans un article récent, Arthur Kazer *et al.*, démontrent pour la première fois le rôle clé joué par le stress du RE dans les maladies inflammatoires de l'intestin [6]. En effet, des souris déficientes pour l'expression de XBP-1 dans les cellules épithéliales intestinales (CEI, dont il existe 4 types : cellules neuroendocrines, cellules à mucus, entérocytes, et cellules de Paneth) développent spontanément une entérite due à la baisse de la capacité des CEI à générer une activité antimicrobienne (cytokines) et à répondre de manière appropriée aux signaux inflammatoires locaux (protéines anti-inflammatoires). Il

est intéressant de recouper ces informations avec les données obtenues chez des souris déficientes pour l'expression de IRE1 β , normalement restreinte au tractus gastro-intestinal, qui développent une hypersensibilité à la colite induite par le sulfate de dextran [7]. Cette découverte a été complétée par l'identification de polymorphismes touchant un nucléotide unique (SNP) rares dans le gène codant pour XBP1 et dont la présence confère un risque pour la maladie de Crohn (MC) et la colite ulcéreuse (CU) dans



une cohorte de patients comprenant plus de 5 000 contrôles et 4 000 malades. Par conséquent, ce travail établit pour la première fois la contribution génétique du stress du RE aux maladies inflammatoires de l'intestin chez l'homme [6].

Ces résultats semblent donc indiquer une responsabilité des voies de stress du RE (et en particulier de l'axe IRE1/XBP1) dans les mécanismes inflammatoires dans les CEI. Qui plus est, des mutations somatiques présentes


dans le gène codant pour IRE1 α ont été associées à des processus de carcinogénèse [8]. Dans de telles conditions, pourquoi ne pas rechercher systématiquement d'éventuelles mutations dans les gènes codant pour les intermédiaires de signalisation de la voie IRE1 dans des maladies présentant des signes d'inflammation chronique associée à des cellules ayant une fonction sécrétrice essentielle ? ou bien chercher des modulateurs pharmacologiques de cette voie de signalisation dont l'intérêt thérapeutique pourrait s'avérer réel ? \diamond

Intestinal inflammation

and endoplasmic reticulum stress: a genetic link

RÉFÉRENCES

1. Todd DJ, Lee AH, Glimcher LH. The endoplasmic reticulum stress response in immunity and autoimmunity. *Nat Rev Immunol* 2008 ; 8 : 663-74.
2. Zhang K, Kaufman RJ. From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory response. *Nature* 2008 ; 454 : 455-62.
3. Ron D, Walter P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007 ; 8 : 519-29.
4. Marciniak SJ, Ron D. Endoplasmic reticulum stress signaling in disease. *Physiol Rev* 2006 ; 86 : 1133-49.
5. Moenner M, Pluquet O, Bouche-careilh M, Chevet E. Integrated endoplasmic reticulum stress responses in cancer. *Cancer Res* 2007 ; 67 : 10631-4.
6. Kaser A, Lee AH, Franke A, *et al.* XBP1 links ER stress to intestinal inflammation and confers genetic risk for human inflammatory bowel disease. *Cell* 2008 ; 134 : 743-56.
7. Bertolotti A, Wang X, Novoa I, *et al.* Increased sensitivity to dextran sodium sulfate colitis in IRE1beta-deficient mice. *J Clin Invest* 2001 ; 107 : 585-93.
8. Greenman C, Stephens P, Smith R, *et al.* Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. *Nature* 2007 ; 446 : 153-8.



Tarifs d'abonnement M/S - 2008

Abonnez-vous

à Médecine/Sciences

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

Bulletin d'abonnement page 928 dans ce numéro de m/s

