

par HTLV-1. Les cellules dendritiques immatures (IL-4-DC) sont plus susceptibles que les cellules dendritiques tolérogènes (TGF- β -DC), elles-mêmes plus susceptibles que les cellules dendritiques inflammatoires (IFN- α -DC). La résistance à l'infection repose sur leur degré de maturation et, *a fortiori*, du niveau d'acidification de leurs vésicules, ce qui conditionne leur capacité à transmettre le virus aux lymphocytes T (Figure 2). Très récemment, il a été montré que les cellules dendritiques myéloïdes CD141⁺ (ou BDCA-3 Thrombomoduline) étaient résistantes à l'infection par de nombreux virus enveloppés, dont le VIH-1, alors que les cellules dendritiques myéloïdes CD1c⁺ (ou BDCA-1) y sont permissives [10]. Pour autant, ces deux populations dendritiques ont un rôle complémentaire lors de l'infection, puisque les cellules CD141⁺, restrictives à l'infection, organisent la réponse immunitaire après présentation croisée d'antigènes viraux portés par les cellules

CD1c⁺ infectées. Savoir si ces cellules adoptent un comportement similaire à la suite de l'infection par l'HTLV-1 permettrait d'étudier les interactions entre virus et cellules dendritiques *in vivo*, et de comprendre si les cellules dendritiques tendent à favoriser la mise en place de la réponse immunitaire ou la propagation du virus dans l'organisme, ou les deux. \diamond

HTLV-1 and dendritic cells: a relationship in search of maturation

REMERCIEMENTS

Nicolas Futsch est financé par une bourse de thèse attribuée par la Ligue Contre le Cancer.

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Front Microbiol* 2012 ; 3 : 388.
- Alais S, Mahieux R, Dutartre H. Viral source-independent high susceptibility of dendritic cells

to human T-cell leukemia virus type 1 infection compared to that of T lymphocytes. *J Virol* 2015 ; 89 : 10580-90.

- Cavrois M, Neideman J, Greene WC. The achilles heel of the trojan horse model of HIV-1 trans-infection. *PLoS Pathog* 2008 ; 4 : e1000051.
- Collin M, McGovern N, Haniffa M. Human dendritic cell subsets. *Immunology* 2013 ; 140 : 22-30.
- Rizkallah G, Alais S, Futsch N, et al. Dendritic cell maturation, but not type I interferon exposure, restricts infection by HTLV-1, and viral transmission to T-cells. *PLoS Pathog* 2017 ; 13 : e1006353.
- Rizkallah G, Mahieux R, Dutartre H. Transmission intercellulaire de HTLV-1: des mécanismes loin d'être complètement élucidés. *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 629-37.
- Cachat A, Chevalier SA, Alais, et al. Alpha interferon restricts human T-lymphotropic virus type 1 and 2 *de novo* infection through PKR activation. *J Virol* 2013 ; 87 : 13386-96.
- Savina A, Jancic C, Hugues S, et al. NOX2 controls phagosomal pH to regulate antigen processing during crosspresentation by dendritic cells. *Cell* 2006 ; 126 : 205-18.
- Sewald X, Ladinsky MS, Uchil PD, et al. Retroviruses use CD169-mediated trans-infection of permissive lymphocytes to establish infection. *Science* 2015 ; 350 : 563-7.
- Silvin A, Yu CI, Lahaye X, et al. Constitutive resistance to viral infection in human CD141⁺ dendritic cells. *Sci Immunol* 2017 ; 2 : eaai8071.

NOUVELLE

Tax : une oncoprotéine virale qui aime les CREB sucrés !

Claudine Pique¹⁻³, Tarik Issad¹⁻³

¹Inserm, U1016, Institut Cochin, 22, rue Méchain, 75014 Paris, France.

²CNRS, UMR8104, Paris, France.

³Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France.

claudine.pique@inserm.fr

tarik.issad@inserm.fr

> Le virus HTLV-1 (*human T-cell lymphotropic virus type 1*), agent étiologique de la leucémie à cellules T de l'adulte et de pathologies inflammatoires, est le seul rétrovirus associés à un cancer chez l'homme. On estime à environ 15 millions le nombre de personnes actuellement porteuses du virus HTLV-1 à travers le monde, les principaux foyers étant localisés en Afrique centrale, dans les Caraïbes, en Amérique Centrale et du Sud et au Japon [1]. L'HTLV-1 peut entraîner une lymphoprolifération maligne très agressive touchant les lymphocytes T

CD4⁺, qui se déclare de manière tardive chez des patients ayant généralement été contaminés de nombreuses années avant l'apparition des premiers symptômes [2]. Par sa capacité à perturber de nombreuses voies et machineries cellulaires, l'oncoprotéine virale Tax (*transactivator of pX region*) joue un rôle majeur dans les processus prolifératifs et anti-apoptotiques associés à la transformation induite par le virus [3]. L'expression du génome viral, elle-même contrôlée par Tax, active le pro-

moteur positionné dans la séquence terminale répétée en 5' du génome, ou LTR (*long terminal repeat* 5'), via le recrutement du facteur de transcription CREB (*cAMP-response element-binding protein*) (Figure 1). Tax stimule également l'activité transcriptionnelle de CREB, en induisant la phosphorylation de la sérine 133 de la protéine [4]. En terme de modifications post-transcriptionnelles, CREB est également la cible d'une glycosylation particulière, la O-GlcNac glycosylation (ou O-GlcNAcylation) [5].



La O-GlcNAcylation

La O-GlcNAcylation correspond à l'addition enzymatique, sur le résidu hydroxyle d'une sérine ou d'une thréonine, du monosaccharide N-acétyl-D-glucosamine (GlcNAc) (Figure 1) [6]. Cette modification réversible s'accomplit essentiellement dans le cytoplasme et le noyau de la cellule, contrairement aux glycosylations complexes, qui sont réalisées dans le reticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi, et concernent surtout des protéines membranaires ou sécrétées. De façon analogue aux phosphorylations, les O-GlcNAcylation cytosoliques ou nucléaires peuvent moduler l'activité, la localisation ou même la stabilité des protéines [6]. À la différence de la pléiade de kinases et de phosphatases qui régulent les phosphorylations, seules deux enzymes sont impliquées dans le contrôle de la O-GlcNAcylation (Figure 1). L'enzyme qui permet la réaction de O-GlcNAcylation est la O-linked N-acetyl-glucosamine transferase (OGT). Les protéines O-GlcNAcylées peuvent être rapidement déglycosylées par une autre enzyme, la β-N-acétylglucosaminidase (OGA). Ces deux enzymes sont présentes dans la cellule sous la forme d'un complexe appelé « O-GlcNAczyme », et la perturbation de l'interaction physique entre OGT et OGA au sein de ce complexe affecte leurs activités régulatrices vis-à-vis des processus transcriptionnels [7].

Des perturbations de la O-GlcNAcylation des protéines ont été impliquées dans un large spectre de (→) Voir la Synthèse de T. Issad, m/s n° 8-9, août-septembre 2010, page 753 [6] (→).

Lors d'une étude récente [8], nous avons exploré pour la première fois le statut de la O-GlcNAcylation dans les lymphocytes T transformés par le virus HTLV-1.

La protéine Tax perturbe la machinerie de O-GlcNAcylation de la cellule hôte

Nous avons tout d'abord observé que l'expression des ARN messagers et de la protéine OGA était augmentée dans

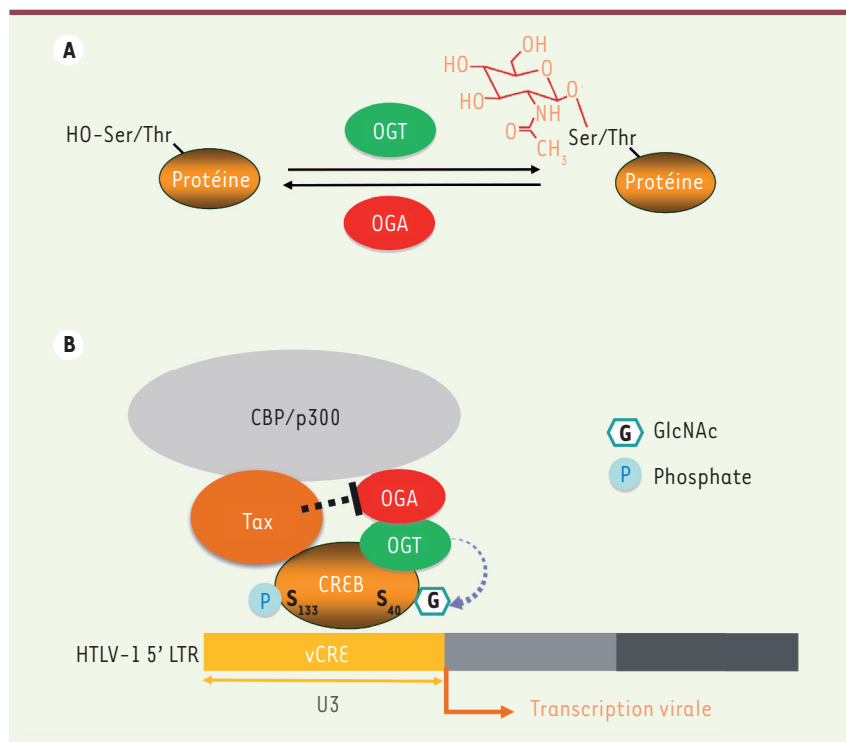


Figure 1. Régulation de la transcription du génome viral par la machinerie de O-GlcNAcylation. A. La O-GlcNAcylation des protéines correspond à l'addition d'une molécule de N-acétylglucosamine sur les résidus sérine ou thréonine des protéines. Uniquement deux enzymes, l'OGT et l'OGA, régulent le niveau de O-GlcNAcylation des protéines. B. Tax trans-active la transcription d'HTLV-1 en recrutant CREB sur les séquences vCRE localisées dans la région U3 (pour unique en 3') du 5'LTR (*long terminal repeat*). Des travaux antérieurs avaient montré que Tax stimulait l'activité transcriptionnelle de CREB en facilitant sa phosphorylation sur la Ser133. Nos résultats actuels révèlent que Tax facilite également la O-GlcNAcylation de CREB sur la Ser40 via une inhibition de l'activité OGA au sein du complexe OGT/OGA, entraînant une stimulation supplémentaire de l'activité transcriptionnelle de CREB sur le promoteur d'HTLV-1. OGT : O-GlcNAc transferase ; OGA : O-GlcNAcase ; CREB : cAMP-response element-binding protein ; vCRE : viral cyclic AMP-response element ; CBP : CREB-binding protein.

les lignées de lymphocytes T transformés par l'HTLV-1, en comparaison à des lignées T contrôles. Cependant, de façon intéressante, l'activité enzymatique spécifique de l'OGA (activité globale de l'OGA normalisée en fonction de son niveau d'expression) était diminuée dans les cellules T transformées par l'HTLV-1. Ceci suggérerait que l'augmentation d'expression de l'OGA pouvait correspondre à un phénomène compensatoire consécutif à une inhibition de son activité (phénomène qui avait déjà été décrit lors de l'inhibition pharmacologique de l'OGA [9]). En revanche, l'expression de l'OGT demeurerait similaire dans les cellules

contrôles et les cellules T transformées par l'HTLV-1.

Nous avons alors montré que l'expression de la protéine Tax dans les cellules de la lignée HEK-293T, ou dans des lymphocytes T transformés par l'HTLV-1 mais dépourvus de Tax, était suffisante pour inhiber l'activité de l'OGA, et pour induire une augmentation globale de la O-GlcNAcylation des protéines sans changement d'activité de l'OGT. À l'aide de la technique de BRET¹ [10], nous

¹ La technique BRET ou *bioluminescence resonance energy transfer* permet d'étudier les interactions protéine-protéine par transfert d'énergie. Une des protéines d'intérêt est fusionnée à la luciférase de *Renilla* et l'autre à une YFP (*yellow fluorescent protein*).

avons établi que cette inhibition impliquait une interaction directe de Tax avec le *O*-GlcNAcylase, qui perturbe l'activité de l'OGA dans ce complexe.

La *O*-GlcNAcylation de CREB augmente la transactivation par Tax du LTR 5' du HTLV-1

Nous avons observé que l'inhibition pharmacologique de l'OGA à l'aide d'une drogue spécifique (thiamet G) augmentait la *O*-GlcNAcylation de CREB, le recrutement de CREB sur le LTR, et la transactivation de celui-ci par Tax. Ceci suggérerait qu'une augmentation de *O*-GlcNAcylation de CREB pouvait donc favoriser l'expression du génome de l'HTLV-1.

Il restait à démontrer que l'expression de Tax induisait une augmentation spécifique de la *O*-GlcNAcylation de CREB et ainsi de son activité transcriptionnelle. Nous avons en effet mis en évidence que l'expression de Tax dans des cellules de la lignée HEK-293T était suffisante pour induire une augmentation de la *O*-GlcNAcylation de la forme sauvage de CREB, mais pas d'une forme de CREB mutée sur la sérine 40 (site de *O*-GlcNAcylation précédemment identifié sur CREB par

d'autres auteurs [5]). En outre, la transactivation du LTR 5' par Tax était significativement plus faible lorsque les cellules exprimaient la protéine CREB mutée sur son site de *O*-GlcNAcylation. Ensuite, des expériences d'immunoprécipitation de la chromatine nous ont permis de documenter les recrutements de l'OGT et de l'OGA sur le LTR 5' de l'HTLV-1, confirmant l'implication du complexe *O*-GlcNAcylase dans la régulation du génome viral.

L'ensemble de ces résultats (Figure 1) révèle une nouvelle activité de l'oncoprotéine Tax au sein de la cellule hôte, à savoir sa capacité à détourner la machinerie de *O*-GlcNAcylation pour favoriser l'expression du génome viral. Cette nouvelle propriété suggère que la machinerie de *O*-GlcNAcylation pourrait représenter une nouvelle cible thérapeutique pour le traitement des pathologies associées à l'HTLV-1. ♦

Sweet hijacking by the Tax oncoprotein of the Human T-cell lymphotropic virus type 1

LIENS D'INTÉRÊT

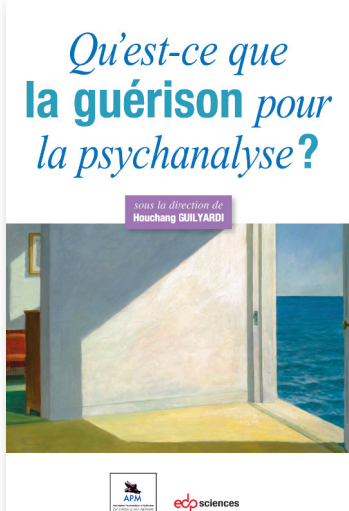
Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Front Microbiol* 2012 ; 3 : 388.
- Nasr R, Marçais A, Hermine O, Bazarbachi A. Overview of targeted therapies for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Methods Mol Biol* 2017 ; 1582 : 197-216.
- Kfoury Y, Nasr R, Journo C, et al. The multifaceted oncoprotein Tax: subcellular localization, posttranslational modifications, and NF- κ B activation. *Adv Cancer Res* 2012 ; 113 : 85-120.
- Kim YM, Ramirez JA, Mick JE, et al. Molecular characterization of the Tax-containing HTLV-1 enhancer complex reveals a prominent role for CREB phosphorylation in Tax transactivation. *J Biol Chem* 2007 ; 282 : 18750-7.
- Rexach JE, Rogers CJ, Yu SH, et al. Quantification of *O*-glycosylation stoichiometry and dynamics using resolvable mass tags. *Nat Chem Biol* 2010 ; 6 : 645-51.
- Issad T. *O*-GlcNAc glycosylation et régulation de la signalisation cellulaire. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 753-9.
- Whisenhunt TR, Yang X, Bowe DB, et al. Disrupting the enzyme complex regulating *O*-GlcNAcylation blocks signaling and development. *Glycobiology* 2006 ; 16 : 551-63.
- Groussaud D, Khair M, Tollenaere AI, et al. Hijacking of the *O*-GlcNAcYME complex by the HTLV-1 Tax oncoprotein facilitates viral transcription. *PLoS Pathog* 2017 ; 13 : e1006518.
- Zhang Z, Tan EP, VandenHull NJ, et al. *O*-GlcNAc expression is sensitive to changes in *O*-GlcNAc homeostasis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014 ; 5 : 206.
- Lacasa D, Boute N, Issad T. Interaction of the insulin receptor with the receptor-like protein tyrosine phosphatases PTPalpha and PTPepsilon in living cells. *Mol Pharmacol* 2005 ; 67 : 1206-13.

Qu'est-ce que la guérison ? Des réponses, il y en a. De toutes sortes et de tout temps. Chacun y va de son savoir, religieux, scientifique, médical... Et de quoi est-on supposé guérir ? D'un symptôme, d'une douleur, d'une maladie, d'une répétition mortifère, d'un destin mélancolique ? Pour la psychanalyse, la guérison s'insère dans un système imaginaire et a, comme point de mire, un idéal. « La guérison, c'est une demande... » précise Lacan. Les auteurs nous invitent ici à découvrir, au-delà du semblant et à partir de la clinique, les liens entre guérison et vérité du sujet.

Comité éditorial de l'Association Psychanalyse et Médecine (APM) : Martine Dombrosky, Sophie Dunoyer de Segonzac, Houchang Guilyardi, Josette Olier, Betty Testud



ISBN : 978-2-7598-1864-8 322 pages 24 €

BON DE COMMANDE

À retourner à EDP Sciences, 109, avenue Aristide Briand, 92541 Montrouge Cedex, France
Tél. : 01 49 85 60 69 - Fax : 01 49 85 03 45 - E-mail : francois.flori@edpsciences.org

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir
Qu'est-ce que la guérison pour la psychanalyse ? : 24 € + 3 € de port = 27 € TTC

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de EDP Sciences

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration : | | | | | | | | N° de contrôle au dos de la carte : | | | | | | | | Signature :