

Implication du trafic intracellulaire dans trois maladies héréditaires du système hématopoïétique

Geneviève de Saint Basile

G. de Saint Basile : Inserm U. 429, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France.

► Plusieurs défauts génétiques chez l'homme et chez la souris associent systématiquement des anomalies fonctionnelles des mêmes types d'organites, les mélanosomes, les lysosomes et les granules des plaquettes. La caractérisation très récente des anomalies moléculaires responsables de trois de ces phénotypes pathologiques permet d'identifier de nouveaux constituants du trafic intracellulaire, l'existence de mécanismes de transport communs entre ces différents types cellulaires et révèle un rôle insoupçonné du trafic intracellulaire dans la régulation de la réponse immune. ◀

Le transport des protéines dans la cellule et leur sécrétion hors de la cellule font appel à des mécanismes de régulation extrêmement complexes qui nécessitent l'intervention de nombreuses protéines et leurs interactions. Ces processus moléculaires ont en effet la charge d'assurer, pour chaque protéine synthétisée, son déplacement jusqu'au site précis de son action, et sa sécrétion à un moment donné de la fonction cellulaire. On sait aujourd'hui que, pour atteindre cet objectif, les protéines nouvellement synthétisées sont triées, empaquetées dans des vésicules navettes qui sont véhiculées, grâce à des récepteurs spécialisés, à l'intérieur de la cellule [1]. Certaines protéines, comme celles destinées à entrer dans la constitution des membranes cellulaires, sont exportées directement vers la membrane plasmique le long de la voie de sécrétion dite constitutive. D'autres protéines sont stockées dans des granules de sécrétion qui ne seront déchargés dans le milieu extérieur qu'en réponse à un agent stimulant. Elles empruntent alors la voie de sécrétion soumise à régulation (*regulated secretory pathway*). Enfin, certaines protéines pourront rejoindre la voie endocytyque pour être soit recyclées, soit dirigées vers les lysosomes de

dégradation. La plupart des cellules sécrétrices accumulent les constituants qu'elles destinent à la sécrétion dans des grains spécifiques, alors que les produits voués à la dégradation sont dirigés vers les lysosomes. Dans les cellules hématopoïétiques, le processus est différent. Les lysosomes jouent un double rôle de sécrétion et de dégradation [2]. C'est le cas des cellules cytotoxiques dont les lysosomes, ou granules cytotoxiques, contiennent des granzymes, de la perforine et d'autres agents cytolytiques; des mastocytes dont les lysosomes contiennent de l'histamine et des régulateurs de l'inflammation; des plaquettes dont les lysosomes, ou granules denses, contiennent des facteurs activant l'agrégation plaquettaire ou l'inflammation. Des effecteurs communs à ces deux voies de sécrétion soumises à régulation, la voie classique et la voie lysosomiale, ont été identifiés: la protéine Rab, les *v-vesicule-* et *t-(target membrane)-SNARES (soluble NSF attachment protein receptor)*. L'observation de plusieurs pathologies affectant principalement les mélanosomes (granules des mélanocytes) et les lysosomes à activité sécrétrice démontre toutefois clairement l'existence d'effecteurs spécifiques de la voie de sécrétion soumise à contrôle.

TIRÉS À PART

G. de Saint Basile.

Albinisme, désordres hématologiques et trafic intracellulaire

L'association d'un albinisme de la peau et des cheveux et d'un défaut morphologique et/ou fonctionnel des lysosomes de sécrétion des cellules hématopoïétiques (plaquettes, lymphocytes) est observée dans trois pathologies héréditaires, le syndrome de Chediak-Higashi (CHS) (*m/s 1997, n°3, p. 413*), le syndrome de Griscelli (GS) et le syndrome de Hermansky-Pudlak (HPS) (*Tableau I*).

L'atteinte de ces structures lysosomiales est particulièrement manifeste dans le syndrome de CHS, dans lequel la taille des lysosomes anormaux est gigantesque et leur fonction de sécrétion perturbée, expliquant le phénotype de la maladie. Chez ces patients, le défaut de libération de la

mélanine des mélanosomes est à l'origine du défaut de pigmentation, le défaut de libération des granules denses des plaquettes entraîne un allongement du temps de saignement, et celui des enzymes cytotoxiques des lymphocytes T et NK explique la faible activité cytotoxique des lymphocytes [3]. La protéine LYST (*lysosomal trafficking regulator*) a été mise en cause dans cette pathologie ainsi que chez la souris *beige*, l'homologue murin du CHS humain [4,5] (*Tableau II*). Sa très grande taille et l'absence d'analogie de sa séquence avec celle d'autres protéines ou même de motifs protéiques connus rendent difficile la caractérisation précise de sa fonction. LYST semble préférentiellement cytosolique et participe à l'adressage de protéines lysosomiales [6]. Le défaut d'adressage observé dans le CHS détournerait cer-

taines protéines lysosomiales vers une voie de transport alternative, qui entraînerait leur accumulation dans un compartiment cellulaire incapable d'assurer normalement leur sécrétion, amplifiant ainsi la taille de ces organites (*figure 1*). LYST pourrait aussi avoir un rôle plus direct dans le transport ou dans la fission de ces structures en les dirigeant vers la voie d'exocytose soumise à régulation.

La sécrétion de ces différentes protéines lysosomiales est également affectée dans le syndrome de Griscelli (GS), qui partage beaucoup de caractéristiques phénotypiques avec le CHS (*Tableau I*). Dans cette pathologie, c'est un défaut du transport vésiculaire qui est en cause, comme en témoigne la localisation préférentielle des mélanosomes autour du noyau; très peu atteignent l'extrémité des dendrites du mélanocyte, lieu

Tableau I
CARACTÉRISTIQUES DES SYNDROMES DE HERMANSKY-PUDLAK, CHEDIAK-HIGASHI ET GRISCELLI

Clinique	Hermansky-Pudlak	Chediak-Higashi	Griscelli
Symptomatologie			
Pigmentation	Albinisme oculo-cutané	Albinisme oculo-cutané partiel + agrégats de pigments dans les cheveux	
Autres signes	- Tendance hémorragique - Fibrose pulmonaire - Colite granulomateuse et macrophagique sévère	Temps de saignement allongé Défaut de cytotoxicité T et NK Syndrome d'activation lymphocytaire et macrophagique sévère Troubles neurologiques (inconstant)	
Âge du décès	20-55 ans	< 20 ans	< 10 ans
Cause du décès	Accumulation des corps céroïdes - Fibrose pulmonaire (fréquente) - Colite granulomateuse (rare) - Hémorragie (rare)	Syndrome d'activation lymphocytaire et macrophagique	
Organites affectés			
Mélanosomes	Forme atypique irrégulièrement pigmentés	Géants	Accumulation autour du noyau
Granules denses plaquettes	Absents ou très diminués	Diminués (inconstant)	
Lysosomes	- Corps céroïdes autofluorescents dans les lysosomes des cellules réticulo-endothéliales - Défaut d'adressage de certaines protéines lysosomiales	- Lysosomes géants - Défaut d'adressage de certaines protéines lysosomiales	Lysosomes présents de taille normale

habituel de leur déchargement [7]. Nous venons de montrer que deux défauts moléculaires rendaient compte de l'ensemble des cas analysés (Tableau II). L'un implique un moteur moléculaire, la myosine 5A [8]. Cette protéine a la faculté de se fixer simultanément à des structures vésiculaires et à des filaments d'actine le long desquels elle assure le transport centrifuge des vésicules associées [9]. Elle exerce son action principalement dans les dernières étapes de l'exocytose en permettant la capture et le stockage, à proximité de la membrane plasmique, de vésicules chargées [10] (figure 1). Le second défaut implique la protéine RAB27A [11], un membre de la grande famille des protéines Rab, à activité GTPase. Sous leur forme GTP, ces protéines s'associent à la face externe de tous les compartiments impliqués dans le transport des protéines et confèrent à chaque étape du trafic intracellulaire sa spécificité [12]. Le transport des mélanosomes est affecté de façon identique par une anomalie de la myosine 5A ou de RAB27A, suggérant que ces protéines interagissent ou agissent à une même étape du transport des mélanosomes. Cependant, l'albinisme partiel est associé à des troubles neurologiques chez les sujets présentant une anomalie de la myosine 5A (GS1), et à une pathologie immunitaire chez ceux qui ont une anomalie de la protéine RAB27A (GS2), ce qui démontre également l'existence d'une spécificité tissulaire de ces effecteurs du transport vésiculaire [11].

Le syndrome de Hermansky-Pudlak (*m/s* 1997, n° 2, p. 258) est un exemple supplémentaire de la réalité et de l'importance du contrôle de cette voie de sécrétion commune aux mélanocytes et aux cellules hématopoïétiques. Le défaut de plusieurs protéines intervenant dans les mécanismes de transport ou de tri intracellulaire est responsable de l'anomalie de pigmentation et des troubles de la coagulation qui caractérisent ce syndrome [13] (Tableau II et figure 1). La protéine HPS (HPS-1), par sa capacité à s'associer à des vésicules proches du Golgi, semble nécessaire à la biogénèse de ces organites [14]; quant à la protéine adaptatrice AP-3, des mutations dans sa sous-unité β 3A (HPS-2 et mutants murins *pearl*) [15], ou dans sa sous-unité δ (mutants murins *mocha*) [16], entraînent un défaut d'adressage des protéines lysosomiales. Sa caractéristique de protéine adaptatrice et sa localisation au niveau des endosomes précoces suggèrent que AP-3 intervient dans le tri et le transport des protéines du réseau post-golgien et/ou du compartiment endosomal vers les lysosomes de sécrétion. Il est intéressant de remarquer l'existence, chez tous ces mutants, d'une anomalie rénale qui se traduit par un défaut de sécrétion des hydrolases par les cellules tubulaires du rein, cellules qui possèdent également des lysosomes sécrétants. Il est fort probable que la sécrétion ou l'expression d'autres protéines soient également perturbées à l'intérieur ou à l'extérieur de ces tissus. Cependant, les conséquences fonctionnelles, peu

importantes, restent cliniquement silencieuses. Il reste toutefois important de tenter de repérer ces défauts qui permettraient de définir les mécanismes de transport communs à des types cellulaires différents.

Le lysosome de sécrétion, un organe indispensable au maintien de l'homéostasie

Grâce aux lysosomes de sécrétion, les cellules disposent d'un moyen très efficace pour libérer dans le compartiment extracellulaire, rapidement et de façon contrôlée, à la fois des produits solubles et des constituants membranaires. L'utilisation de compartiments vésiculaires de stockage permet de plus d'apporter en un lieu précis de la cellule une concentration très importante de produits, tout en limitant leur effet aux seules cellules en contact. Toutes ces caractéristiques sont probablement essentielles pour permettre à des cellules hématopoïétiques comme les lymphocytes T de s'adapter et d'exercer rapidement une activité activatrice ou inhibitrice en fonction de l'évolution de la réponse immunitaire. La dérégulation du système immunitaire observée chez les sujets présentant un CHS ou un GS est en faveur de ce concept. Presque tous les patients présentant un CHS ou un GS2 développent, plus ou moins rapidement après la naissance, une prolifération incontrôlée, polyclonale et souvent fatale de lymphocytes T activés CD8⁺ qui, associés

Tableau II

DÉFAUTS GÉNÉTIQUES AFFECTANT À LA FOIS LES MÉLANOSOMES ET LES LYSOSOMES

Homme	Souris	Gène	Fonction
Syndrome de Chediak-Higashi (CHS)	<i>beige</i>	LYST	Adressage des protéines
Syndrome de Griscelli – GS1	<i>dilute</i>	Myosine 5 A	Moteur moléculaire
Syndrome de Griscelli – GS2	<i>ashen</i>	RAB 27A	Trafic vésiculaire
Syndrome de Hermansky – HPS1	<i>pale-ear</i>	HPS	Formation/fonction des mélanosomes et lysosomes
Syndrome de Hermansky – HPS2	<i>pearl</i>	Sous-unité β 3A de AP-3	Tri et transport des protéines
HPS ?	<i>mocha</i>	Sous-unité δ 3 de AP-3	Tri et transport des protéines

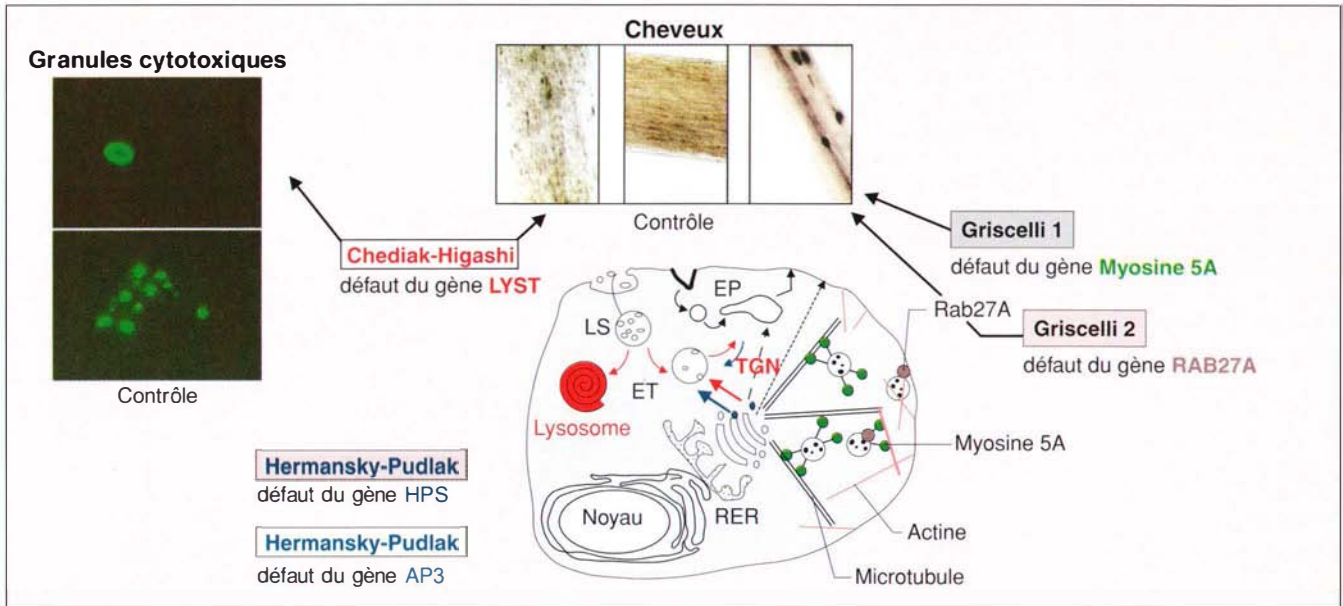


Figure 1. **Schéma des altérations des voies de transport intracellulaire dans des maladies de Chediak-Higashi, Griscelli et Hermansky-Pudlak.** Les protéines nouvellement synthétisées sur les membranes du réticulum endoplasmique rugueux (RER), entrent dans la lumière du réticulum et s'acheminent vers un ensemble de compartiments membranaires formant le complexe de Golgi. Au niveau du réseau trans du Golgi (TGN), les protéines sont empaquetées dans des vésicules de transport pour être sécrétées soit de façon constitutive (transport direct à la membrane), soit après stimulation cellulaire (sécrétion réglée). Les protéines destinées à la sécrétion régulée sont stockées temporairement dans des grains de sécrétion, ou lysosomes de sécrétion dans le cas des cellules hématopoïétiques. Pour atteindre ces organites de stockage, elles sont sélectionnées au niveau du TGN, en particulier à l'aide de protéine adaptatrices (AP-1, Ap-3) et dirigées vers les endosomes tardifs (ET), soit directement, soit par un passage préalable par les endosomes précoces (EP). Le tri des protéines s'opère entre le TGN et les endosomes et entre les endosomes précoces et tardifs. Finalement, les protéines sont transportées des endosomes tardifs aux lysosomes. Des moteurs moléculaires spécifiques permettent aux vésicules de se déplacer le long des microtubules et des filaments d'actine. La localisation probable du défaut fonctionnel dans chacune des pathologies discutées est indiquée. Dans le syndrome de Hermansky-Pudlak (bleu) : la protéine HPS qui s'associe à des membranes vésiculaires non recouvertes de clathrine et proches de l'appareil de Golgi serait nécessaire à la biogenèse de ces vésicules précoces. Un défaut d'AP-3 entraînerait un défaut de tri de certaines protéines à partir du TGN ou des endosomes précoces. Dans le syndrome de Chediak-Higashi (rouge) : une anomalie de LYST conduirait à un défaut de tri sur ces mêmes voies, les protéines s'accumulant dans un macrolysosome incapable de libérer son contenu. Les enzymes lytiques sont séquestrées dans un granule géant, souvent unique (marquage en vert de la perforine) et le pigment du cheveu apparaît sous forme d'agrégats en microscopie optique. Dans le syndrome de Griscelli, une anomalie de la myosine 5A (vert) affecterait la capture en périphérie des vésicules de transport et leur stockage à proximité de la membrane plasmique. Rab27A semble également participer aux dernières étapes de l'exocytose, en contrôlant l'assemblage correct à cette étape de vésicules de transport. Le défaut de la myosine 5a ou de RAB27A conduit au même défaut de pigmentation, caractérisé par la présence de mottes de pigment au niveau des cheveux.

à des macrophages activés, envahissent progressivement le foie, la rate, la moelle osseuse, et jusqu'au système nerveux central [17]. Le lien entre perturbation du transport intracellulaire et régulation de la réponse immune commence à être compris. C'est par le contrôle de leur transport intracellulaire qu'est assurée l'expression transitoire de certains récepteurs membranaires qui semblent essentiels au contrôle négatif de la réponse immune. C'est le cas de la molécule CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 ou CD152) qui

contient, dans sa partie intracytoplasmique, les motifs spécifiques d'adressage vers les lysosomes de sécrétion. L'activation lymphocytaire induit la sécrétion des lysosomes et l'expression membranaire de cette molécule qui exerce alors son action inhibitrice en s'opposant aux effets activateurs de la molécule CD28 avec laquelle elle partage le même ligand. L'absence de CTLA-4 chez la souris est associée au développement de proliférations lymphoïdes et à des manifestations auto-immunes. Chez les patients atteints de CHS, CTLA-4

s'accumule dans les granules géants, ce qui entrave son expression à la membrane des lymphocytes en réponse à une activation T [18]. De plus, nous avons montré très récemment le rôle indispensable de la perforine, et donc de la sécrétion des granules cytotoxiques, non seulement comme effecteur de la cytotoxicité, mais également dans le maintien de l'homéostasie du système immunitaire [19]. En effet, une anomalie du gène de la perforine a été identifiée chez des patients atteints de lymphohistiocytose familiale avec hémophag-

gocytose, pathologie qui entraîne les mêmes anomalies immunitaires que celles qui sont observées dans le CHS et GS2. La perforine semble non seulement indispensable à l'éradication de la cellule cible activatrice (effet en *trans*) mais pourrait également participer à l'élimination des cellules T activées (effet en *cis*). C'est encore un défaut de l'exocytose des granules cytotoxiques qui résulte des anomalies de la protéine RAB27A responsables du syndrome de Griscelli dans son expression immunologique (GS2), alors qu'aucun défaut n'est observé chez les sujets présentant un défaut de la myosine 5A (GS1) [11]. Par sa capacité à transporter et à libérer de façon réglée des constituants solubles et des protéines membranaires, le lysosome de sécrétion, et en particulier le granule cytotoxique, acquiert ainsi progressivement un statut d'organite régulateur de la réponse immune.

Ce même mécanisme pourrait régler l'expression d'autres protéines, particulièrement celles dont la présence est requise de façon transitoire et à un moment très précis de la réponse immune. C'est le cas du ligand de Fas (*m/s* 1998, n° 4, p. 511), également présent dans ces structures [20], ou des molécules inhibitrices de type KIR (*killer inhibitory receptor*) [21] (*m/s* 1997, n° 12, p. 1494) par exemple.

Il est intéressant de constater que d'autres cellules utilisent cette même voie de contrôle de la sécrétion: les plaquettes, lors du relargage de facteurs de la coagulation, les polynucléaires et les macrophages, lors de la libération des effecteurs de l'inflammation ou de la phagocytose, ces fonctions étant partiellement déficientes dans le CHS. Cette voie semble également importante dans la régulation des compartiments contenant les molécules HLA de classe II impliquées dans la présentation antigénique [22]. Ces compartiments, dénommés MIIC, sont volumineux dans les cellules B des patients CHS et leur contenu n'est délivré que tardivement à la membrane des lymphocytes B [6], sans conséquence phénotypique apparente. Enfin, la plupart de ces lysosomes assurent le transport non seulement de protéines membranaires et de constituants solubles, mais également de petites vésicules internes, dénommées exosomes, qui semblent

être douées de propriétés biologiques remarquables [23] (*m/s* 1998, n° 6-7, p. 826 et 1999, n° 8-9, p. 939).

Conclusions

Compte tenu du rôle central joué par ces organites dans la physiologie de la cellule, on pourrait s'attendre à ce que des anomalies de leur formation ou de leur fonction aient des conséquences phénotypiques encore plus importantes que celles qui sont observées chez les patients. Cependant, aucune des anomalies moléculaires identifiées n'entraîne un arrêt complet d'une étape donnée du transport intracellulaire, ce qui explique l'absence de défauts majeurs du développement de l'organisme. Il est clair que de multiples voies alternatives du transport vésiculaire de ces protéines existent, et qu'une certaine redondance ou un échappement du contrôle permet à un nombre limité de ces organites de se former et de fonctionner. Il est intéressant de remarquer que les conséquences phénotypiques les plus importantes sont observées chez les patients présentant un syndrome de Griscelli, dans lequel les défauts moléculaires concernent les étapes les plus tardives du transport de ces organites. Ceci tendrait à montrer que cette redondance concerne davantage les étapes précoces du trafic, à un moment où s'entrecroisent encore les différentes routes possibles, alors que les étapes les plus en aval semblent plus spécifiques.

Il est probable que ces trois pathologies ne représentent qu'une petite fraction des pathologies qui résultent d'un défaut du transport intracellulaire de ces organites. D'autres mutants de pigmentation ont été décrits chez la souris, auxquels s'associent également des anomalies de sécrétion des granules denses des plaquettes ou d'autres lysosomes de sécrétion, et qui peuvent correspondre à autant de pathologies équivalentes chez l'homme. L'analyse de ces modèles pathologiques devrait à nouveau être extrêmement informative, non seulement pour la compréhension de ces pathologies mais également parce qu'elle offre une approche unique d'étude des processus physiologiques auxquels ils s'adressent ■

Remerciements

Je remercie Françoise Le Deist et Alain Fischer pour la lecture critique du manuscrit.

RÉFÉRENCES

1. Roche P. Intracellular protein traffic in lymphocytes: «How do I get THERE from HERE?» *Immunity* 1999; 11: 391-8.
2. Stinchcombe J, Griffiths G. Regulated secretion from hemopoietic cells. *J Cell Biol* 1999; 147: 1-5.
3. Baetz K, Isaacs S, Griffiths GM. Loss of cytotoxic T lymphocyte function in Chediak-Higashi syndrome arise from a secretory defect that prevents lytic granule exocytosis. *J Immunol* 1995; 154: 6122-31.
4. Barbosa MD, Nguyen QA, Tchernev VT, et al. Identification of the homologous beige and Chediak-Higashi syndrome genes. *Nature* 1996; 382: 262-5.
5. Nagle DL, Karim MA, Woolf EA, et al. Identification and mutation analysis of the complete gene for Chediak-Higashi syndrome. *Nat Genet* 1996; 14: 307-11.
6. Faigle W, Raposo G, Tenza D, et al. Deficient peptide loading and MHC class II endosomal sorting in a human genetic immunodeficiency disease: the Chediak-Higashi syndrome. *J Cell Biol* 1998; 141: 1121-34.
7. Klein C, Philippe N, Le Deist F, et al. Partial albinism with immunodeficiency (Griscelli syndrome). *J Pediatr* 1994; 125: 886-95.
8. Pastural E, Barrat FJ, Dufourcq-Lagelouse R, et al. Griscelli disease maps to chromosome 15q21 and is associated with mutations in the myosin-Va gene. *Nat Genet* 1997; 16: 289-92.
9. Titus M. Myosins: myosin V – the multipurpose transport motor. *Curr Biol* 1997; 7: 301-4.
10. Wu X, Bowers B, Wei Q, Kochner B, Hammer JA. Myosin V associates with melanosomes in mouse melanocytes: evidence that myosin V is an organelle motor. *J Cell Science* 1997; 110: 847-59.
11. Ménasche G, Pastural E, Feldmann J, et al. Mutations in RAB27A cause Griscelli syndrome associated with hemophagocytic syndrome. *Nat Genet* 2000; 25: 173-6.
12. Pfeffer S, Rab GT. Pases: master regulators of membrane trafficking. *Curr Opin Cell Biol* 1994; 6: 522-6.
13. Gahl W, Brantly M, Kaiser-Kupfer MI, et al. Genetic defects and clinical characteristics of patients with a form of oculocutaneous albinism (Hermansky-Pudlak syndrome). *N Engl J Med* 1998; 338: 1258-64.

RÉFÉRENCES

14. Oh J, Liu Z, Feng G, Raposo G, Spritz R. The Hermansky-Pudlak syndrome (HPS) protein is part of a high molecular weight complex involved in biogenesis of early melanosomes. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 375-85.
15. Dell'Angelica E, Shotelersuk V, Aguilar R, Gahl W, Bonifacino J. Altered trafficking of lysosomal proteins in Hermansky-Pudlak syndrome due to mutations in the beta 3A subunit of the AP-3 adaptor. *Mol Cell* 1999; 3: 1-20.
16. Richards-Smith B, Novak EK, Jang EK, et al. Analyses of proteins involved in vesicular trafficking in platelets of mouse models of Hermansky-Pudlak syndrome. *Mol Genet Metab* 1999; 68: 14-23.
17. Dufourcq-Lagelouse R, Pastural E, Barrat FJ, et al. Genetic basis of hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome (Review). *Int J Mol Med* 1999; 4: 127-33.
18. Barrat F, Le Deist F, Benkerrou M, et al. Defective CTLA-4 cycling pathway in Chediak-Higashi syndrome: a possible mechanism for deregulation of T lymphocyte activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 8645-50.
19. Stepp S, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 1999; 286: 1957-9.
20. Bossi G, Griffiths G. Degranulation plays an essential part in regulating cell surface expression of Fas ligand in T cells and natural killer cells. *Nat Med* 1999; 5: 90-6.
21. Blery M, Olcese L, Vivier E. Early signaling via inhibitory and activating NK receptors. *Hum Immunol* 2000; 61: 51-64.
22. Amigorena S. Transport intracellulaire des molécules de classe II du CMH. *Med Sci* 1995; 11: 661-8.
23. Regnault A, Raposo G, Amigorena S, Zitvogel L. Immunothérapie antitumorale par les exosomes des cellules dendritiques. *Med Sci* 1998; 14: 826-7.

MS2000

Summary

Protein trafficking inherited disorders

Several different mutant genes in humans and mice were identified on the basis of reduced pigmentation associated with defects of multiple cytoplasmic organelles: melanosomes, lysosomes and platelet granules. Pigmentary changes involve the skin, hair and eyes, whereas abnormal platelets lead to bleeding disturbance and abnormal lysosome structure or function affects mostly cells of the hematopoietic lineage. Affected organelles have the characteristics of secretory lysosomes which utilize specialized mechanisms for sorting and secretion, differing from those found in conventional secretory cells. Recent findings show that several of the molecular defects accounting for these diseases directly affect components in the pathway of organelle-specific protein trafficking. Their analysis provides new insights into the various pathways used by these cells for protein secretion and point out a key role of protein trafficking in the maintenance of immune homeostasis.

Formation permanente

Inserm

**Institut national
de la santé et de la
recherche médicale**

MÉTHODES DE QUANTIFICATION PAR PCR

Public : Chercheurs, Ingénieurs, Techniciens
(ayant une connaissance en Biologie Moléculaire et une pratique en PCR)

Objectifs : Acquérir une autonomie dans les techniques de PCR quantitative

Programme :

- Rappels théoriques sur la PCR
- PCR semi-quantitative
- PCR quantitative

Moyens :

- Cours théoriques
- Cours pratiques

Enseignants :

P. BAUSERO et P. SEBILLON

Appareil de PCR en temps réel GeneAmp 5700 prêté gracieusement par PE. Biosystems

Dates et Lieu :

Du 23 au 27 octobre 2000
École de laboratoire - Hôpital de la Salpêtrière
47, bd de l'Hôpital - 75013 PARIS

Renseignements & Inscriptions :

Véronique SPRINGHETTI
ADR 12 PARIS VII SAINT-LAZARE
107, rue du Faubourg-Saint-Denis - 75475 Paris Cedex 10
Tél. : 01 45 23 73 51 - Fax : 01 45 23 73 42
Email: springhe@idf.inserm.fr

**17^e Rencontre annuelle
de la Société française
de biophysique :**
**« La reconnaissance entre enzymes
et acides nucléiques.
Le cas des polymérase
ADN-dépendantes »**

13-16 septembre 2000
Nouan-le-Fuzelier

Renseignements :
Odile DELPECH
Tél. : 01 45 68 87 04
E-mail : odelpech@pasteur.fr
ou Annie KOLB
Tél. : 01 45 68 86 44
E-mail : akolb@pasteur.fr
Fax : 01 40 61 30 60
<http://www.sfb.cnrs-gif.fr/>