



tion de l'ostéocalcine. L'inhibition de la carboxylation par un traitement anti-vitamine K expliquerait en clinique la survenue d'hypoglycémies sous warfarine [8]. Expérimentalement, l'hyperexpression d'*Esp* dans les ostéoblastes a montré une détérioration de la tolérance au glucose, de la sensibilité à l'insuline, du taux d'adiponectine, de la taille et du nombre des îlots  $\beta$ . À l'inverse, lors de tentatives d'induction d'une obésité par l'aurothiogluucose ou par un régime riche en graisses, les souris *Esp*<sup>-/-</sup> ont été protégées de l'obésité et de l'intolérance au glucose. Ces résultats soulèvent de nombreuses autres questions comme l'effet de l'ostéocalcine sur la prévention de l'obésité et du diabète chez des souris sauvages ou chez l'homme. L'observation de taux

sériques d'ostéocalcine bas chez les diabétiques de type II, s'améliorant avec le contrôle de la glycémie, invite à l'optimisme [9]. ♦

### Bone favors glucose handling

#### REMERCIEMENTS

Travail réalisé avec le soutien de la Société Française de Rhumatologie (SFR), de l'Association pour la Recherche contre le Cancer (ARC), du Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ) et de la Philippe Foundation Inc.

#### RÉFÉRENCES

1. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 2007; 130: 456-69.
2. Ducy P, Amling M, Takeda S, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000; 100: 197-207.
3. Clément K, Karsenty G. Contrôle neural du remodelage osseux : le rôle crucial de la leptine. *Med Sci (Paris)* 2005; 21: 681-2.
4. Elefteriou F, Ducy P. Le gros arbre qui cachait la forêt. *Med Sci (Paris)* 2003; 19: 391-3.
5. Karsenty G. Convergence between bone and energy homeostases: leptin regulation of bone mass. *Cell Metab* 2006; 4: 341-8.
6. Dacquin R, Mee PJ, Kawaguchi J, et al. Knock-in of nuclear localised beta-galactosidase reveals that the tyrosine phosphatase Ptpmv is specifically expressed in cells of the bone collar. *Dev Dyn* 2004; 229: 826-34.
7. Benzakour O, Gely A, Lara R, Coronas V. Fonctions nouvelles de Gas-6 et de la protéine S : Facteurs vitamine K-dépendants et ligands des récepteurs tyrosine kinase de la famille TAM. *Med Sci (Paris)* 2007; 23: 826-33.
8. Gerich JE. Hypoglycemia. In: DeGroot LJ, Jameson JL, de Kretser D, eds. *Endocrinology*, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia : Elsevier Saunders, 2006 : 1203-29.
9. Rosato MT, Schneider SH, Shapses SA. Bone turnover and insulin-like growth factor I levels increase after improved glycemic control in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int* 1998; 63: 107-11.

## NOUVELLE

### Cliver les ARN du soi donne du punch à la réponse innée antivirale

Catherine Bisbal

EA4202-Inserm ERI25 Muscle et Pathologies, CHU Arnaud de Villeneuve, 371, avenue du Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier Cedex 5, France. Catherine.Bisbal@igh.cnrs.fr

► Lors d'une infection virale, la réponse immunitaire innée est essentielle à la survie cellulaire. Elle permet la production de nombreuses cytokines dont les interférons de type I : IFN $\alpha/\beta$ . L'IFN, identifié il y a 50 ans, joue un rôle central dans la réponse antivirale [1]. D'une part en induisant de façon transcriptionnelle de nombreux gènes qui régulent la synthèse des protéines ou l'apoptose (PKR : *double-stranded-RNA-dependent protein kinase R*, Mx, 2-5A-synthétase), et, d'autre part, en faisant le lien avec la réponse immunitaire adaptative en augmentant par exemple la maturation des cellules dendritiques [2].

#### La réponse innée à l'infection virale

La réponse innée repose sur la détection précoce du matériel viral (PAMP :

*pathogen associated molecular patterns*) comme les ARN simple brin ou double brin provenant du génome viral ou des intermédiaires de réplication des virus. Cette reconnaissance se fait via des récepteurs spécifiques (PRR : *pattern recognition receptors*) dont la famille des TLR (*Toll-like receptors*), de localisation extracellulaire et endosomale [3, 4]. La reconnaissance des acides nucléiques viraux par TLR3 (ARN double brin, db), TLR7 et 8 (ARN simple brin, sb), TLR9 (ADN) conduit à la production d'IFN de type I. Récemment, une autre famille de PRR capable de reconnaître les ARN viraux a été identifiée, la famille des RLH (*RIG-1-like helicase*) dont RIG-1 (*retinoic acid-inducible gene 1*) et MAD5 (*melanoma differentiation-associated gene 5*) qui

sont ubiquitaires et de localisation cytoplasmique. Ces protéines contiennent des domaines de recrutement et d'activation des caspases (CARD) à leur extrémité amino-terminale et des domaines RNA hélicases (DEXD/H box) à leur extrémité carboxy-terminale. RIG-1 et MAD5 interagissent avec une autre protéine CARD, ancrée dans la membrane mitochondriale : IPS-1 (*interferon  $\beta$  promoter stimulator protein-1*). Cette reconnaissance permet, via l'activation des facteurs de transcription IRF 3 et 7 (*interferon regulatory factor 3* et 7) et NF- $\kappa$ B (*nuclear factor  $\kappa$ B*), la production de cytokines dont l'IFN de type I (13 sous types d'IFN $\alpha$  et un IFN $\beta$  chez l'homme) qui peut être produit par tous les types cellulaires.

## Le soi et le non soi dans la réponse innée

Depuis la découverte des PRR, de nombreux travaux ont été réalisés pour comprendre comment ce système de surveillance pouvait discriminer le « non soi » - les ARN viraux - et le « soi » - les ARN cellulaires [5-7]. Un article récent de Robert Silverman remet en cause l'importance de la discrimination du soi et du non soi dans le déclenchement de la réponse immunitaire innée lors d'une infection virale [8]. R. Silverman et ses collaborateurs montrent le rôle essentiel joué par une endoribonucléase, la RNase L, dans le déclenchement et l'amplification de la réponse immunitaire innée aboutissant à la production d'IFN $\beta$ .

Il était connu que lors d'une infection virale, les ARN viraux activent les 2-5A-synthétases induites par l'IFN $\alpha/\beta$ . Ces 2-5A-synthétases polymérisent l'ATP en une série d'oligoadénylates de liaison phosphodiester 2', 5' et triphosphorylés en 5' : le 2-5A (Figure 1). Le 2-5A, très instable, peut être dégradé par la 2-5A phosphodiesterase (2-5A-PDE) et des phosphatases. La RNase L activée par le 2-5A clive les ARN viraux en 3' des séquences simple brin UpUp et UpAp, ce qui empêche leur traduction et bloque le cycle de production des virus. L'activation de la RNase L par le 2-5A peut être inhibée par RLI (*ribonuclease L inhibitor*)/ABCE1, lui-même induit par certains virus [9, 10]. L'équipe de R. Silverman a récemment apporté une nouvelle pièce au puzzle de la réponse cellulaire antivirale : lors de l'infection virale, la RNase L clive aussi les ARN cellulaires, ce qui était connu, mais la nouveauté est que cette activité, loin d'être un « effet secondaire » dû à une mauvaise régulation de son activité, représente un maillon essentiel de la réponse immunitaire innée. Les produits de dégradation des ARN cellulaires vont, au même titre que les ARN viraux, activer la voie IPS-1 via RIG-1 et MAD5 et permettre la production d'IFN $\beta$  qui, à son tour, va induire les différents acteurs de la réponse innée en une boucle d'amplifi-

cation (Figure 2). Bien que les petits ARN produits par la RNase L contiennent des phosphates à leur extrémité 3' et non 5', ils sont reconnus par RIG-1 [11]. La présence de phosphates en 5' des ARN viraux avait été décrite comme un des signes de reconnaissance utilisés par la cellule pour distinguer les ARN viraux de ses propres ARN dont l'extrémité 5' est inaccessible, car associée à des protéines comme les ARNr, ou modifiée comme les ARNm cellulaires avec le 7-méthylguanosine de la coiffe [5, 6].

## La RNase L, maillon essentiel d'une boucle autoréactive

Les cellules MEF (*murine embryonic fibroblasts*) dépourvus de RNase L (*issues de souris RNase L<sup>-/-</sup>*) infectées par le virus Sendai ou traitées par de l'ARNdb synthétique : le poly(I) : poly(C), produisent sept fois moins d'IFN $\beta$  que des cellules contrôles soumises aux mêmes traitements. Cette faible production d'IFN, qui conduit à une grande sensibilité à l'infection virale, est aussi observée *in vivo*, chez la souris RNase L<sup>-/-</sup>. La reconnaissance par RIG-1 et MAD5 des produits de dégradation des ARN cellulaires permet aussi de « by passer » l'ARN viral. Dès l'entrée du virus, les ARN viraux sont reconnus par

RIG-1 et MAD5, ce qui permet l'induction d'IFN $\alpha/\beta$  qui induit les 2-5A-synthétases qui produisent le 2-5A. Celui-ci active la RNase L qui peut alors cliver les ARN cellulaires qui, à leur tour, vont activer la production d'IFN $\alpha/\beta$ . Une boucle de réactions a été enclenchée et le système peut fonctionner maintenant indépendamment des virus qui ont développé de nombreuses stratégies pour contrecarrer chaque étape de la réponse antivirale de la cellule [12]. Citons l'inhibition de l'activation des voies RIG-1 et MAD5 par le piégeage des ARN viraux, ce qui les rend inaccessibles pour les PRR [13].

Les résultats de R. Silverman soulèvent aussi la question de l'identification des mécanismes régulant la RNase L, car son hyperactivation ou son activation hors d'un contexte d'infection pourrait être à l'origine de graves pathologies. La découverte de cette voie de production des IFN $\alpha/\beta$  peut ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques, avec la recherche d'activateurs de la RNase L. ♦

## Self RNA cleavage by RNase L amplifies antiviral innate immunity

### RÉFÉRENCES

1. Isaacs A, Lindenmann J. Virus Interference. I. The Interferon. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1957; 147 : 258-67.

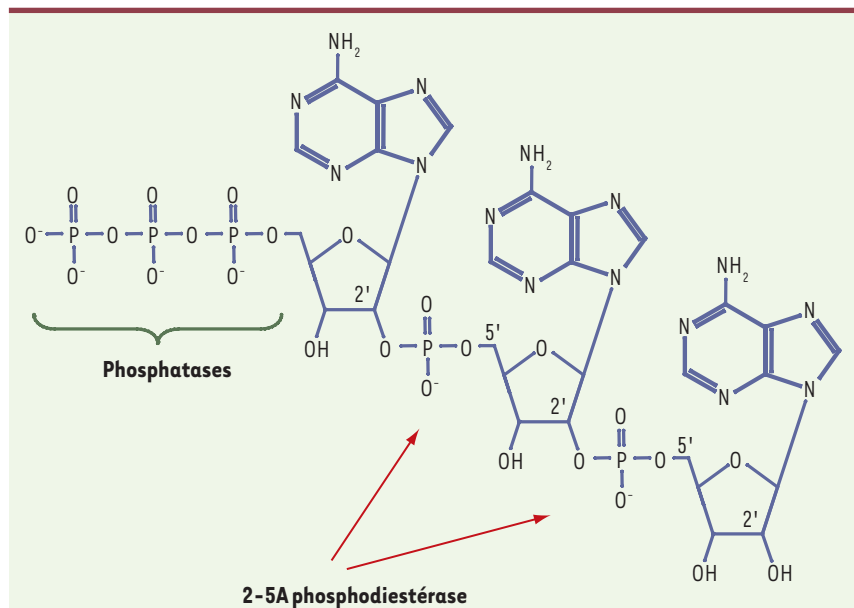
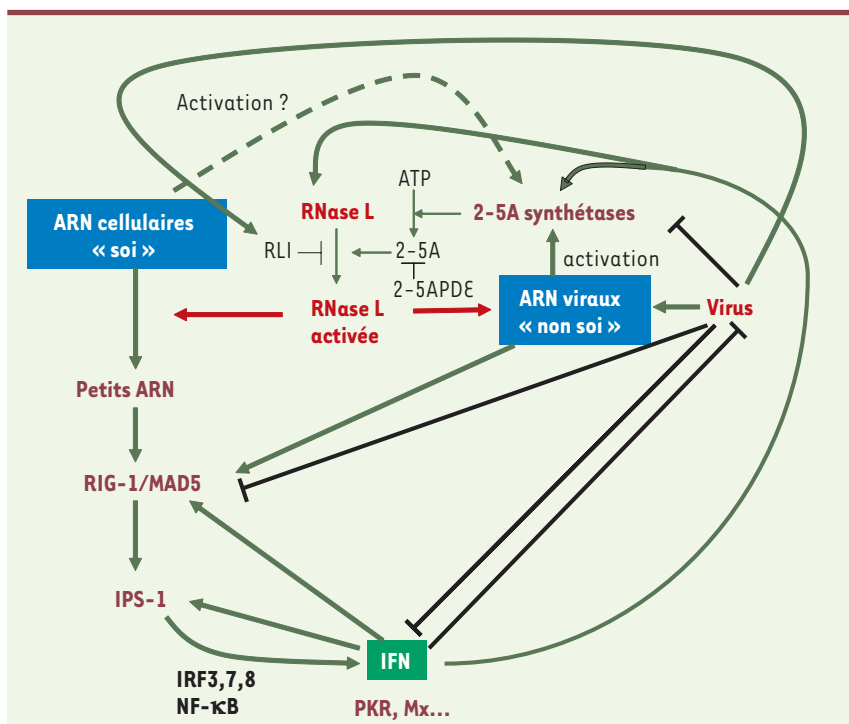


Figure 1. Le 2-5A trimère.



**Figure 2.** Modèle résumant les connaissances actuelles sur l'activation de la RNase L lors d'une infection virale déclenchant la production d'IFN.

2. Stetson DB, Medzhitov R. Type I interferons in host defense. *Immunity* 2006 ; 25 : 373-81.
3. Georgel P, Bahram S. Immunité innée antivirale : rôle des mécanismes Toll-dépendants. *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 961-8.
4. Delneste Y, Beauvillain C, Jeannin P. Immunité naturelle : structure et fonction des Toll-like receptors. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 67-73.
5. Pichlmair A, Schulz O, Tan CP, et al. RIG-I-mediated antiviral responses to single-stranded RNA bearing 5'-phosphates. *Science* 2006 ; 314 : 997-1001.
6. Hornung V, Ellegast J, Kim S, et al. 5'-Triphosphate RNA is the ligand for RIG-I. *Science* 2006 ; 314 : 994-7.
7. Marques JT, Devos T, Wang D, et al. A structural basis for discriminating between self and nonself double-stranded RNAs in mammalian cells. *Nat Biotechnol* 2006 ; 24 : 559-65.
8. Malathi K, Dong B, Gale M Jr, et al. Small self-RNA generated by RNase L amplifies antiviral innate immunity. *Nature* 2007 ; 448 : 816-9.
9. Bisbal C, Martinand C, Sihol M, et al. Cloning and characterization of a RNase L inhibitor. A new component of the interferon-regulated 2-5A pathway. *J Biol Chem* 1995 ; 270 : 13308-17.
10. Martinand C, Montavon C, Salehzada T, et al. RNase L inhibitor is induced during human immunodeficiency virus type 1 infection and down regulates the 2-5A/RNase L pathway in human T cells. *J Virol* 1999 ; 73 : 290-6.
11. Coulombel L. Lignes Maginot antivirales. *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 1049.
12. Katze MG, He Y, Gale M. Viruses and interferon: a fight for supremacy. *Nat Rev Immunol* 2002 ; 2 : 675-87.
13. Xiang Y, Condit RC, Vijaysri S, et al. Blockade of interferon induction and action by the E3L double-stranded RNA binding proteins of vaccinia virus. *J Virol* 2002 ; 76 : 5251-9.

## NOUVELLE

### Identification d'une voie synaptique associée à l'autisme

Christelle M. Durand, Pauline Chaste, Fabien Fauchereau, Catalina Betancur, Marion Leboyer, Thomas Bourgeron

› L'autisme est caractérisé par un déficit de l'interaction sociale réciproque, un déficit qualitatif de la communication verbale et non verbale, et un répertoire de comportements restreints, répétitifs et stéréotypés. Ces troubles apparaissent chez l'enfant avant l'âge de trois ans et affectent environ un enfant sur 166 pour « les troubles du spectre autistique » (TSA) et un enfant sur 1 000 pour l'autisme typique dit « autisme de Kanner ». Des résultats récents obtenus sur les protéines synaptiques NLGN3, NLGN4, SHANK3 et NRXN1 suggèrent fortement

l'implication de la formation et de la maturation des synapses dans l'étiologie de l'autisme.

Défini par Léo Kanner en 1943 comme un « trouble du contact affectif », le syndrome autistique est classé parmi les troubles envahissants du développement. Il est caractérisé par un déficit de l'interaction sociale réciproque, un déficit qualitatif de la communication verbale et non verbale, et un répertoire de comportements restreints, répétitifs et stéréotypés. De manière

C.M. Durand, P. Chaste, F. Fauchereau, T. Bourgeron :  
Laboratoire de Génétique Humaine et Fonctions Cognitives,  
Institut Pasteur, 25, rue du Docteur Roux,  
75724 Paris Cedex 15, France.

C. Betancur : Inserm U513, Neurobiologie et Psychiatrie,  
Faculté de Médecine, 8, rue du Général Sarrail,  
94010 Créteil Cedex, France.

M. Leboyer : Inserm U513, Service de Psychiatrie Adulte,  
Hôpitaux Albert Chenevier et Henri Mondor,  
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris,  
40, rue de Mesly, 94000 Créteil, France.

[thomasb@pasteur.fr](mailto:thomasb@pasteur.fr)

[leboyer@im3.inserm.fr](mailto:leboyer@im3.inserm.fr)

indépendante, Hans Asperger décrit en 1944 un groupe d'enfants qui ont un développement normal de l'intelligence et du langage, mais qui présentent des comportements proches de l'autisme avec une déficience des interactions sociales et de la communication. Ainsi, l'autisme n'est certainement pas un syndrome homogène, mais plutôt un ensemble de conditions que