

De nouvelles variations génétiques préservent les facultés cognitives des personnes âgées

Stevan Springer, Pascal Gagneux

► Les humains ont une durée de vie plus longue que leurs proches cousins, les grands singes. Ils font partie des rares vertébrés chez qui la durée de vie dépasse les années reproductives, survivant souvent encore plusieurs décennies après la période de reproduction. Cette caractéristique de l'espèce humaine se traduit par des particularités sociales et biologiques. D'un point de vue social, les personnes âgées jouent un rôle de transmission de la mémoire de l'espèce. Les grands-parents, par exemple, soutiennent leur jeune parentèle¹ et leur transmettent de l'information culturelle précieuse. Il apparaît dès lors nécessaire, d'un point de vue biologique, que des mécanismes, qui permettent la protection des facultés cognitives, soient mis en place. Nous avons étudié des polymorphismes de gènes protégeant les personnes âgées de la démence et contribuant au maintien de leurs facultés cognitives. Nous avons trouvé que plusieurs de ces variations génétiques protectrices sont nouvelles et uniques à notre espèce. Ces résultats suggèrent ainsi que, pour l'espèce humaine, la sélection de parentèle² est assez puissante pour façonner les phénotypes d'individus post-reproductifs.

Allèles protecteurs de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une maladie strictement humaine, les chim-

panzés et autres grands singes ne la développent pas [1]. Nous avons étudié un gène régulant l'activité des cellules immunitaires microgliales qui interviennent dans la dégradation des enchevêtrements neurofibrillaires qui contribuent à la maladie d'Alzheimer. *CD33*³ est un gène qui code une lectine⁴ qui, en reconnaissant les acides sialiques présents à la surface des cellules, réduit la réponse inflammatoire [2]. Le gène *CD33* est transcrit sous deux formes grâce à un processus d'épissage alternatif (c'est-à-dire que l'ARN transcrit à partir du même segment d'ADN est utilisé de plusieurs manières pour produire des protéines qui ne sont pas identiques) (Figure 1). Une de ces protéines, le CD33M, constitué de la protéine complète, induit, lorsqu'elle se fixe aux acides sialiques exprimés par les cellules de la microglie, des signaux qui freinent leur activation réduisant ainsi l'inflammation [3]. Le CD33m est une version incomplète de la protéine. Elle est dépourvue du domaine terminal responsable des interactions moléculaires avec les acides sialiques présentés par les glycoprotéines et glycolipides cellulaires. L'allèle de *CD33* qui favorise la production de la variante courte de la protéine protège contre la maladie d'Alzheimer. CD33m n'induit pas en effet d'inhibi-

Département de pathologie, université de Californie San Diego, 9500 Gilman Drive, 92109 La Jolla, États-Unis.

pgagneux@ucsd.edu

tion de l'activité des cellules microgliales [4]. Les individus porteurs des allèles protecteurs accumulent ainsi moins de forme bêta-amyloïde dans leurs cerveaux diminuant fortement leurs risques de maladie d'Alzheimer (Figure 1).

Nous avons étudié l'état allélique de *CD33* chez les humains et les primates non-humains [5]. L'analyse de l'ensemble des données obtenues grâce au projet « 1 000 Genomes⁵ » montre que l'allèle protecteur contre la maladie d'Alzheimer est polymorphe dans la population humaine, avec une fréquence allélique variant entre 0,05 chez les africains et 0,48 chez les amérindiens. L'analyse du génome de l'homme de Néandertal, et de l'hominidé de Denisova⁶, ainsi que ceux des chimpanzés, bonobos et gorilles, montre que l'allèle qui prédispose les humains à la maladie d'Alzheimer est l'allèle ancestral. Ce qui signifie que l'allèle de *CD33* qui est protecteur contre la maladie d'Alzheimer représente un état dérivé, c'est-à-dire qu'il a récemment évolué, uniquement dans l'espèce humaine.

Nous avons étudié l'expression de *CD33* dans des cellules mononucléaires périphériques (PBMC) isolées de sanguins humains et de chimpanzés en utilisant des anticorps spécifiques pour les deux

¹ Ensemble des personnes ayant un lien de parenté entre elles.

² Sélection de variants génétiques à travers d'autres individus qui sont porteurs de ces mêmes variants.

³ Le CD33 ou Siglec-3, est un membre de la famille des SIGLEC (Sialic acid-binding immunoglobulin-type lectin), des lectines reconnaissant les acides sialiques.

⁴ Les lectines sont des protéines qui reconnaissent les glycanes.

⁵ Projet collaboratif de séquençage du génome humain afin de créer un catalogue de données phénotypiques et de variantes génétiques. <http://www.1000genomes.org/>

⁶ Espèce d'hominidé éteinte, identifiée en 2010 suite à l'analyse génétique d'ADN mitochondrial extrait d'une phalange retrouvée dans la grotte de Denisova, au sud de la Sibérie.

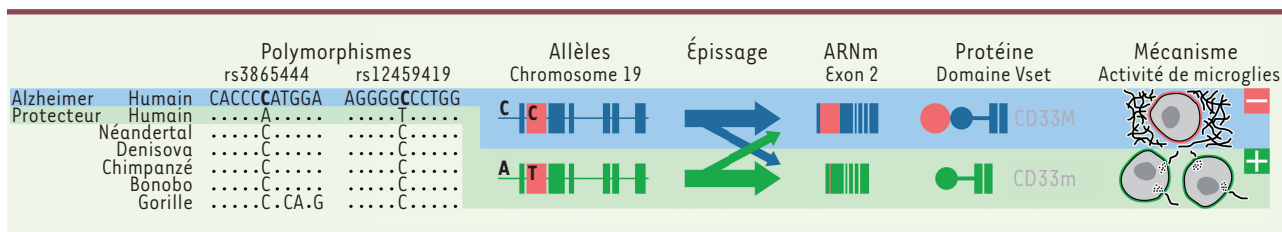


Figure 1. Séquences et polymorphismes au locus *CD33* pour l'humain et ses proches cousins. Effet de chaque allèle sur l'épissage et la taille de la protéine et sur la différence d'activité des cellules microgliales. Vset : domaine V (*Ig-like domain*) qui ressemble au domaine variable des immunoglobulines. Il est uniquement présent dans CD33M.

formes de la protéine, CD33M et CD33m. Les résultats que nous avons obtenus montrent que les monocytes de chimpanzés expriment moins à leur surface la forme CD33M que les monocytes humains. Des analyses immunohistochimiques réalisées sur des échantillons de micro-sections de cerveaux montrent que les deux isoformes de CD33 sont présentes dans la microglie chez l'homme et les chimpanzés, mais à différents niveaux. La comparaison de cerveaux humains et de chimpanzés confirme l'augmentation de l'expression de CD33M chez les humains homozygotes pour l'allèle ancestral (qui sont à risque pour la maladie d'Alzheimer). En revanche, les niveaux d'expression de la protéine CD33m sont comparables dans les deux espèces. En présence de l'allèle protecteur, une augmentation d'expression de CD33m est observée, rétablissant ainsi un rapport entre les deux formes de la protéine (CD33M/CD33m), équivalent à celui retrouvé chez le chimpanzé [5]. L'allèle protecteur du gène *CD33* semblerait donc être compensatoire. Il restaurerait les interactions entre cellules de la microglie et organisme, qui ont été modifiées à la suite de l'évolution spécifique du cerveau humain (taux et durée de croissance, taille absolue, cytoarchitecture et connectivité) [6].

Sélection évolutive directe chez les jeunes ou sélection de parentèle ?

De façon surprenante, l'allèle *CD33* protecteur contre la maladie d'Alzheimer a évolué de façon spécifique chez

l'homme, alors même que son effet n'est bénéfique qu'à un âge avancé. La sélection évolutive directe est en effet sensée être faible, ou même entièrement absente, à cet âge avancé [7]

(Figure 2) (→).

Nous avons trouvé plusieurs autres exemples d'allèles dérivés pour d'autres locus humains, qui protègent contre des détériorations cognitives liées à l'âge ou résultant de maladies neurodégénératives ou d'insuffisance cérébro-vasculaire. Un autre mécanisme par lequel ces allèles pourraient être sélectionnés est la sélection à travers la valeur sélective inclusive, c'est-à-dire à travers les avantages gagnés par la jeune parentèle grâce à l'appui des grands-parents, appelée aussi sélection de parentèle. Ce type de sélection serait donc assez fort pour favoriser des allèles protégeant spécifiquement contre le déclin cognitif chez les humains post-reproductifs. Cette sélection devrait fonctionner en maximisant les contributions de ces individus post-reproductifs à la valeur sélective de leur jeune parentèle. En d'autres termes, les individus âgés qui sont protégés du déclin cognitif peuvent aider les individus plus jeunes de leur parentèle porteurs du même allèle protecteur, faisant ainsi augmenter la fréquence de cet allèle dans la population (Figure 2).

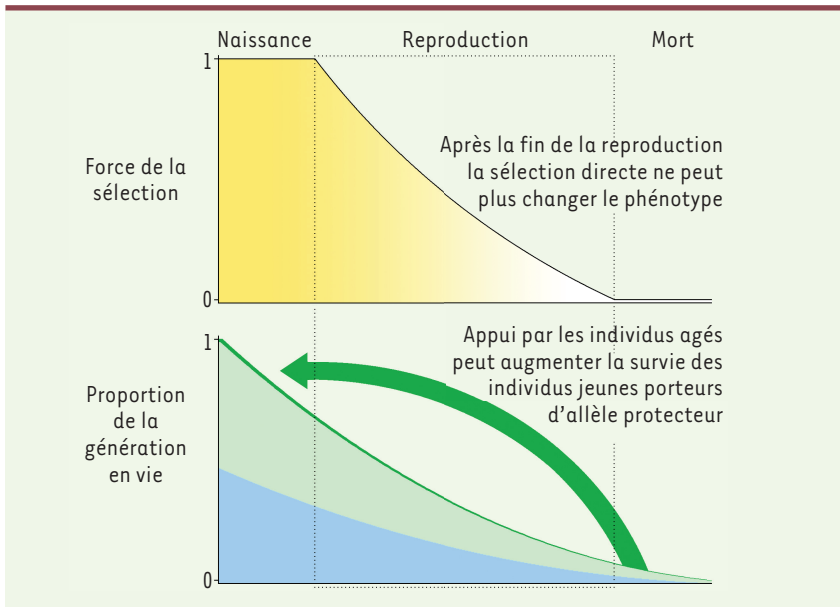
Nous avons mis en évidence des allèles protecteurs des capacités cognitives chez les personnes âgées. Cependant, leurs effets chez les individus en bas âge

ne peuvent être évalués directement. Considérant que la sélection naturelle est plus puissante en début de vie que plus tard, comment ce fait-il alors que de tels allèles puissent être sélectionnés ? Si leurs effets sont directement avantageux pour les jeunes, la population entière devrait porter ces allèles qui sont généralement avantageux (affectant les très jeunes ainsi que les vieux). Par contre, le soutien des jeunes par des individus post-reproductifs, et la transmission culturelle qui y est associée, pourrait permettre de surmonter des effets délétères primaires (chez les jeunes) en augmentant leur survie. Ceci est le scénario que nous privilégions et qui dépend de la valeur sélective inclusive (la force de la sélection de parentèle par les individus âgés), en plus de la sélection directe affectant les jeunes. Nous sommes donc en présence d'allèles protecteurs qui sont polymorphes chez l'homme. Deux possibilités expliquent leur existence : soit les effets phénotypiques directs à bas âge sont neutres et aidés par la sélection de parentèle ; soit la sélection de parentèle surmonte des effets négatifs (modestes) au début de la vie [8]. Dans les deux cas, notre espèce peut être considérée comme tributaire de la transmission culturelle au point où cela a changé le régime de sélection au cours de nos vies rallongées. ♦

New genes protect old minds

LIENS D'INTÉRÊT

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



RÉFÉRENCES

- Varki NM, Strobert E, Dick EJJ, et al. Biomedical differences between human and nonhuman hominids: potential roles for uniquely human aspects of sialic acid biology. *Annu Rev Pathol* 2011 ; 6 : 365-93.
- Crocker PR, Paulson JC, Varki A. Siglecs and their roles in the immune system. *Nat Rev Immunol* 2007 ; 7 : 255-66.
- Malik M, Simpson JF, Parikh I, et al. CD33 Alzheimer's risk-altering polymorphism, CD33 expression, and exon 2 splicing. *J Neurosci* 2013 ; 33 : 13320-5.
- Bradshaw EM, Chibnik LB, Keenan BT, et al. CD33 Alzheimer's disease locus: altered monocyte function and amyloid biology. *Nat Neurosci* 2013 ; 16 : 848-50.
- Schwarz F, Springer SA, Altheide TK, et al. Human-specific derived alleles of CD33 and other genes protect against postreproductive cognitive decline. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016 ; 113 : 74-9.
- Somel M, Franz H, Yan Z, et al. Transcriptional neoteny in the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 5743-8.
- Enard D, Depaulis F, Roest Crollius H. Points chauds de sélection positive dans les génomes de primates. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 579-81.
- Springer SA, Schwarz F, Altheide TK, et al. Reply to Liu and Jiang: Maintenance of postreproductive cognitive capacity by inclusive fitness. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016 ; 113 : E1591-2.

NOUVELLE

Identification d'un nouveau facteur de restriction contre l'infection par le virus de l'hépatite B

Le complexe SMC5/6

Laetitia Gerossier¹, Adrien Decorsière², Fabien Abdul², Olivier Hantz¹

¹ CRCL, Inserm U1052, CNRS 5286, université de Lyon, 151, cours Albert Thomas, 69424 Lyon Cedex, France ;

² Department of microbiology and molecular medicine, university medical centre (CMU), rue Michel Servet 1, 1211 Genève 4, Suisse.

laetitia.gerossier@inserm.fr

> L'infection par le virus de l'hépatite B (HBV) constitue un problème majeur de santé publique. En effet, malgré l'existence d'un vaccin préventif efficace, environ 240 millions de personnes sont infectées de façon chronique par le virus au niveau mondial. La situation de por-

teur chronique du HBV est associée à un risque élevé de développer de graves pathologies du foie comme la cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire (CHC). Le CHC représente 95 % des tumeurs malignes primitives du foie, pour lesquelles il n'existe que peu d'options de

traitement, et est responsable de 6 000 décès par an en France. L'incidence du CHC augmente du fait des infections virales, notamment celles par le virus de l'hépatite B, associées à presque la moitié des cas de CHC au niveau mondial [1].



Les traitements actuels contre l'hépatite B ne suffisent pas et ne permettent pas d'arrêter l'évolution vers la cirrhose et le cancer car l'ADN viral n'est pas éliminé des cellules [2]. Le virus HBV se maintient dans la cellule par formation d'un mini chromosome viral (ou ADNccc pour ADN circulaire clos de façon covalente) utilisé comme matrice pour la transcription des ARNm et de l'ARN pré-génomique du HBV. La formation et le maintien de l'ADNccc est l'élément clé qui permet au virus de persister de façon chronique dans le foie des personnes infectées. De ce fait, l'ADNccc représente une cible thérapeutique importante.

La protéine HBx : élément clé de la transcription virale

La protéine régulatrice HBx (protéine X de l'HBV) possède des activités pléiotropes faisant intervenir des interactions avec de multiples partenaires cellulaires nucléaires ou cytoplasmiques (pour revue voir [3]). Parmi les rôles attribués à HBx, on distingue des implications dans de nombreux processus cellulaires tels que la régulation du cycle cellulaire, l'apoptose ou des mécanismes de réparations de l'ADN. Au niveau viral, HBx est aujourd'hui reconnue comme jouant un rôle déterminant dans le maintien de l'activité transcriptionnelle de l'ADNccc. L'absence de HBx inhibe la transcription de l'ADN viral et ainsi la réplication du virus. Les données les plus récentes montrent que HBx module l'activité transcriptionnelle et les modifications épigénétiques [4] (→).

(→) Voir la Nouvelle de L. Rivière et al., m/s n° 5, mai 2016, page 455

Nos travaux précédents ont montré que HBx, en plus de son action sur la stimulation de la transcription du génome du HBV, permet la transcription de toutes les matrices d'ADN sous forme épisomale¹. Cette capacité de HBx est liée à son interaction avec DDB1

(DNA damage-binding protein 1) [5], un composant d'un complexe E3 ubiquitine ligase², qui joue un rôle crucial dans de nombreux processus cellulaires, incluant réplication, réparation de l'ADN et régulation de la chromatine. Dans ce complexe, DDB1 sert de protéine adaptatrice recrutant, directement ou indirectement, les protéines qui vont être ubiquitinées par la E3 ligase et dégradées par le protéasome [6]. Cependant la cible cellulaire de ce complexe HBx-DDB1-E3 ubiquitine ligase était jusqu'à présent inconnue.

Identification du complexe SMC5/6 comme partenaire de HBx

L'identification de la cible de HBx s'est avérée particulièrement difficile, sans doute parce que l'interaction entre HBx et cette dernière est très transitoire dans des conditions naturelles. Pour pallier à ce problème, nous avons mis en place une stratégie consistant à bloquer l'ubiquitination de la cible tout en maintenant la liaison entre DDB1 et HBx [7]. Pour cela, nous avons fusionné la protéine HBx avec un mutant de DDB1, incapable de s'incorporer au complexe E3 ubiquitine ligase. Cette protéine de fusion conserve sa capacité de fixation à la cible mais celle-ci n'est plus détruite. Une purification par chromatographie d'affinité suivie d'une analyse en spectrométrie de masse a permis d'identifier cette cible. De façon remarquable, les 6 protéines composant le complexe SMC5/6 (*structural maintenance of chromosomes proteins 5/6*) ont été retrouvées associées à la protéine de fusion HBx-DDB1 : les 2 protéines SMC 5 et SMC 6 ainsi que les 4 protéines NSE (*non SMC element*) (Figure 1).

Dans des hépatocytes primaires humains infectés *in vitro* par un virus HBV sau-

vage, nous avons pu montrer que SMC5/6 est dégradé par HBx *via* son interaction avec le complexe DDB1-E3 ubiquitine ligase. L'utilisation d'un virus muté pour l'expression de HBx montre qu'en l'absence de HBx, SMC5/6 se fixe sur l'ADN épisomal du virus bloquant sa transcription. En provoquant sa dégradation, HBx active la transcription virale et permet la réplication de HBV (Figure 2). Cette dégradation implique DDB1 (ce qui est montré par l'utilisation de siARN [*small interfering RNA*] contre DDB1) et l'E3 ubiquitine ligase (qui peut être bloquée par le MNL4924, inhibiteur de la neddylation³).

Ce phénomène ne serait pas limité à HBV mais concernerait tout l'ADN épisomal comme le suggéraient nos travaux précédents [8]. SMC5/6 se fixe sur l'ADN épisomal et réprime sa transcription. La dégradation de SMC6 par HBx, ou artificiellement par des shARN (*small hairpin RNA*), provoque la destruction du complexe et restaure la transcription de cet ADN extra-chromosomique.

L'ensemble de ces résultats montre que HBV utilise HBx pour dégrader un facteur cellulaire limitant sa capacité répliquative et que SMC5/6 agit comme un facteur de restriction⁴. Ces mécanismes sont retrouvés pour plusieurs virus : la protéine V du paramyxovirus⁵ SV5 (*simian virus 5*) se fixe à DDB1 pour permettre la dégradation de STAT (*signal transducer and activator of transcription*) et ainsi lutter contre les réponses interférons [9] (→); la protéine virale X (Vpx)

(→) Voir la Nouvelle de G. Maarifi et al., m/s n° 2 février 2016, page 141

du virus de l'immunodéficience humaine 2 (HIV-2) et simienne (SIV) détournent un partenaire cellulaire et le complexe DDB1/E3 ubiquitine ligase pour dégrader le facteur de restriction SMADH1 (*SAM [sterile alpha motif] domain and HD domain-containing protein 1*) afin

² L'ubiquitination s'effectue en trois étapes : activation de l'ubiquitine par la formation d'une liaison thioester avec une enzyme activatrice de l'ubiquitine (E1), puis transfert de l'ubiquitine sur une enzyme de conjugaison à l'ubiquitine (E2), et enfin transfert de l'ubiquitine sur la protéine cible, catalysé par une ubiquitine ligase (E3) qui forme la liaison peptidique entre l'ubiquitine et un résidu lysine ou la méthionine aminotermine de la protéine cible.

³ Modification protéique post-traductionnelle proche de l'ubiquitination, impliquant la protéine NEDD8.

⁴ Protéine cellulaire bloquant la réplication virale.

⁵ Famille de virus à ARN simple brin et polarité négative, incluant par exemple les oreillons et la rougeole.

¹ Un épisome est une molécule d'ADN extra-chromosomique circulaire pouvant se répliquer de façon autonome.

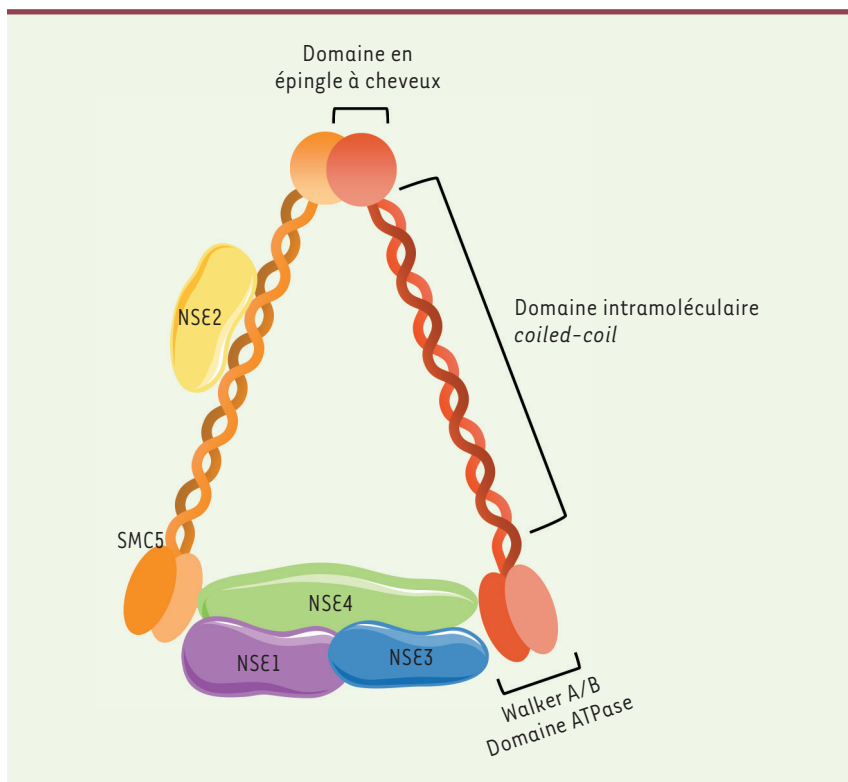


Figure 1. Représentation schématique du complexe SMC5/6. Le complexe SMC5/6 appartient à la famille des SMC (*structural maintenance of chromosomes*). Le complexe est composé de 2 protéines SMC 5 et SMC 6 formant un hétéro-dimère. Chaque SMC contient aux extrémités N-terminale et C-terminale un domaine globulaire contenant respectivement les motifs ATPase Walker A et Walker B (des motifs à la structure tridimensionnelle hautement conservée). Ces deux régions sont reliées par une longue queue avec des motifs *coiled-coil* (superhélice). Cette région est séparée en deux par un motif en épingle à cheveux permettant le repliement de la protéine et la formation d'un domaine ATPase fonctionnel. SMC 5 et SMC 6 sont associées à 4 protéines NSE (*non SMC element*) portant des activités enzymatiques (activité E3 ubiquitine ligase et activité E3 SUMO ligase) (adapté de [12]).

d'augmenter la *pool* de nucléotides disponibles et ainsi faciliter la synthèse de l'ADN viral [10] (→); en revanche, le virus de l'herpès Simplex utilise sa protéine ICPO (*infected cell polypeptide 0*), ayant sa propre activité ubiquitine ligase, pour dégrader les corps nucléaires PML (*promyelocytic leukaemia nuclear bodies*) séquestrant le virus [11].

(→) Voir la Nouvelle de H. Lahouassa et al., *m/s* n° 11 novembre 2012, page 909

Questions en suspens

Une première question est : quelle est la cible directe du complexe E3 ubiquitine ligase ? En effet, toutes les sous-unités

du complexe SMC5/6 ont été retrouvées associées au complexe HBx/DDB1. Tout le complexe SMC5/6 semble dégradé par la présence de HBx, mais il est connu que l'absence d'un seul de ses composants le déstabilise entièrement. Nous n'avons pas pu identifier, en l'absence d'anticorps adéquats, la protéine directement ubiquitinée par le complexe HBx/DDB1/E3 ubiquitine ligase.

Par ailleurs, quel est le rôle de SMC5/6 sur l'ADNccc ? Les mécanismes mis en jeu pour bloquer la transcription restent à élucider. SMC5/6 permet-il le recrutement de facteur de remodelage de la chromatine entraînant des modifications post-traductionnelles des histones

conduisant au blocage de l'ADN ? Ou est-ce que SMC5/6 permet de relocaliser l'ADN étranger ? Il a été montré que le complexe SMC5/6 est colocalisé avec les corps nucléaires PML. Il est donc possible d'imaginer que SMC5/6 recrute l'ADN viral ou épisomal pour le séquestrer au niveau de ces corps nucléaires. Une dernière interrogation subsiste quant à l'origine de HBx en début d'infection. Aucune étude, à notre connaissance, n'a montré la présence de la protéine HBx dans la particule virale. Or comment expliquer la levée de l'inhibition de la transcription de l'ADNccc en l'absence de HBx ? En effet, la synthèse de HBx nécessite la transcription de l'ADNccc, elle-même bloquée par SMC5/6. Peut-t-on imaginer que le transcrit de HBx échappe à l'inhibition de transcription ? Ou que le temps nécessaire au recrutement de SMC5/6 sur l'ADNccc suffise à la transcription précoce du gène X viral ? Toutes ces questions demeurent et ouvrent de nombreuses pistes de recherche.

La dégradation de SMC5/6 : quelles conséquences pour la cellule ?

Le rôle de facteur de restriction est nouveau pour le complexe SMC5/6. En effet, ce complexe SMC5/6 appartient au groupe de protéines SMC (*structural maintenance of chromosomes*) au même titre que la cohésine (composée par les protéines SMC1/3) et la condensine (SMC2/4), respectivement impliquées dans la cohésion et la condensation des chromatides. Le rôle du complexe SMC5/6 n'est pas totalement défini, d'où l'absence d'un nom plus suggestif. Néanmoins, une des fonctions de SMC5/6 connue, bien que contestée, est sa participation dans les réponses aux dommages à l'ADN (DDR, pour *DNA damage response*) [12] en agissant comme plate-forme permettant le recrutement de protéines aux points de cassures de l'ADN [13]. Ceci implique que la dégradation de SMC5/6 par HBx pourrait avoir un impact sur la structure de la chromatine et influencer la DDR. Il

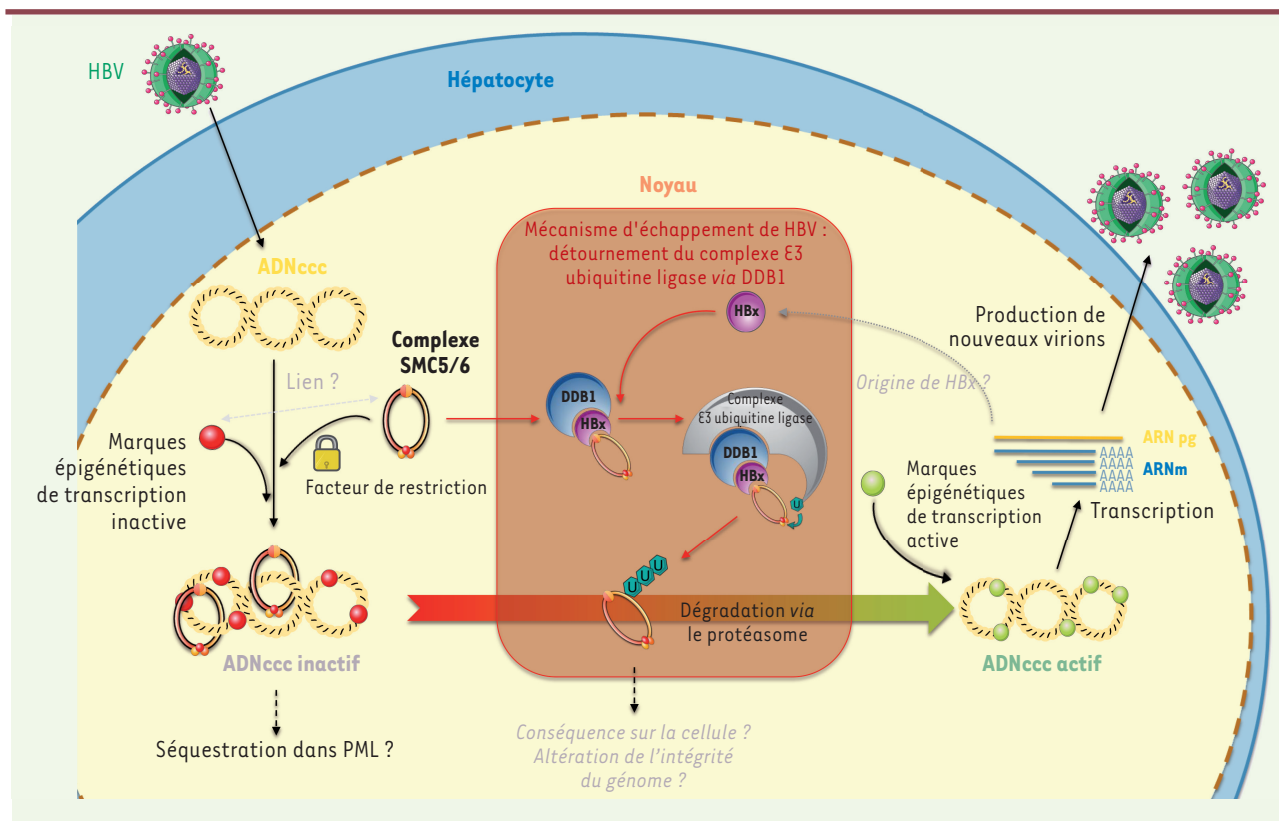


Figure 2. HBx détourne le complexe E3 ubiquitine ligase pour dégrader le facteur de restriction SMC5/6. Lors d'une infection par le virus de l'hépatite B (virus de l'hépatite B), l'ADNccc (pour circulaire clos de façon covalente) est reconnu par le facteur de restriction SMC5/6 (*structural maintenance of chromosomes proteins 5/6*) et subit des modifications épigénétiques conduisant à l'inhibition de la transcription de l'ADN. Le virus HBV a mis en place un mécanisme d'échappement pour lutter contre ce phénomène. Pour cela la protéine virale HBx (protéine X de l'HBV), par le biais de son interaction avec DDB1 (*DNA damage-binding protein 1*), recrute le complexe SMC5/6 au sein du complexe E3 ubiquitine ligase pour permettre l'ubiquitination et la dégradation de SMC5/6. Ainsi, l'ADNccc n'est plus inhibé (on observe des marques épigénétiques de transcription active), la transcription des ARN viraux et de l'ARN pré-génomique (ARN pg) est possible et permet la sécrétion de nouveaux virions. En gris apparaissent les points qui restent à éclaircir à la suite de notre étude, à savoir : Quel est le lien entre le complexe SMC5/6 et la présence des modifications épigénétiques sur l'ADNccc ? La liaison entre ADN viral et SMC5/6 engendre-t-elle la séquestration de l'ADNccc dans des corps nucléaires PML (*promyelocytic leukaemia nuclear bodies*) ? Quelle est l'origine de HBx ? Vient-il de la particule virale ou la transcription du gène x échappe-t-elle à l'inhibition ? Et, enfin, quelles sont les conséquences de la dégradation de SMC5/6 sur la survie et l'intégrité des cellules ? U : ubiquitine.

est également connu que l'absence de SMC5/6 dans les souris est létale lors des stades précoces de développement. Les changements de chromatine associés et leurs impacts sur le DDR pourraient permettre une meilleure compréhension de l'activité pro-oncogénique de HBx et de la transformation cellulaire engendrée par le virus de l'hépatite. Ceci pourrait ouvrir, à terme, une nouvelle voie de traitement pour les CHC avec une telle étiologie. ♦

A new restriction factor against HBV infection: the SMC5/6 complex

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

- Buendia MA, Neuvet C. Hepatocellular carcinoma. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015; 5: a021444.
- Revill P, Testoni B, Locarnini S, Zoulim F. Global strategies are required to cure and eliminate HBV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 239-48.
- Benhenda S, Cougot D, Buendia MA, Neuvet C. Hepatitis B virus X protein molecular functions and its role in virus life cycle and pathogenesis. *Adv Cancer Res* 2009; 103: 75-109.
- Rivière L, Gérossier L, Hantz O, Neuvet C. Virus de l'hépatite B et chromatine - Une protéine virale, HBx, interfère avec la machinerie épigénétique de la cellule. *Med Sci (Paris)* 2016; 32: 455-8.
- Li T, Robert El, van Breugel PC, et al. A promiscuous alpha-helical motif anchors viral hijackers and substrate receptors to the CUL4-DDB1 ubiquitin ligase machinery. *Nat Struct Mol Biol* 2010; 17: 105-11.
- Iovine B, Iannella ML, Bevilacqua MA. Damage-specific DNA binding protein 1 (DDB1): a protein with a wide range of functions. *Int J Biochem Cell Biol* 2011; 43: 1664-7.
- Decorsiere A, Mueller H, van Breugel PC, et al. Hepatitis B virus X protein identifies the SMC5/6 complex as a host restriction factor. *Nature* 2016; 531: 386-9.
- van Breugel PC, Robert El, Mueller H, et al. Hepatitis B virus X protein stimulates gene expression selectively from extrachromosomal DNA templates. *Hepatology* 2012; 56: 2116-24.

9. Maarifi G, Dianoux L, Nisole S, Chelbi-Alix MK. Les paralogues de SUMO et la réponse interféron. *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32 : 141-3.
10. Lahouassa H, Dragin L, Transy C, Margottin-Goguet F. SAMHD1 prive le VIH des nucléotides essentiels à la synthèse d'ADN viral. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 909-10.
11. Calistri A, Munegato D, Carli I, *et al.* The ubiquitin-conjugating system: multiple roles in viral replication and infection. *Cells* 2014 ; 3 : 386-417.
12. Potts PR. The Yin and Yang of the MMS21-SMC5/6 SUMO ligase complex in homologous recombination. *DNA repair* 2009 ; 8 : 499-506.
13. Lukas J, Lukas C, Bartek J. More than just a focus: The chromatin response to DNA damage and its role in genome integrity maintenance. *Nat Cell Biol* 2011 ; 13 : 1161-9.