

M/S : médecine sciences



## Deux ans après, l'*activation-induced cytidine deaminase* n'a pas livré tous ses secrets

### Activation-induced cytidine deaminase: a mysterious enzyme

Nadia Catalan, Kohsuke Imai, Patrick Revy, Alain Fischer et Anne Durandy

Volume 19, numéro 2, février 2003

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/000679ar>

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences  
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (imprimé)  
1958-5381 (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer cet article

Catalan, N., Imai, K., Revy, P., Fischer, A. & Durandy, A. (2003). Deux ans après, l'*activation-induced cytidine deaminase* n'a pas livré tous ses secrets. *M/S : médecine sciences*, 19(2), 139–141.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2003

Ce document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique d'utilisation que vous pouvez consulter en ligne.

<https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/>

**é**rudit

Cet article est diffusé et préservé par Érudit.

Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche.

<https://www.erudit.org/fr/>



## RÉFÉRENCES

1. Global Forum for Health Research. *The 10/90 Report on Health Research 2000*. Geneve: Global Forum for Health Research, 2000.
2. World Health Organization. *Genomics and World Health*. Report of the Advisory Committee on Health Research. Geneve: OMS, 2002.
3. Daar AS, Thorsteindottir H, Martin DK, Smith AC, Nast S, Singer PA. Top ten biotechnologies for improving health in developing countries. *Nat Genet* 2002; 32: 229-32.
4. Panteleeff DD, John G, Nduati R, et al. Rapid method for screening dried blood samples on filter paper for human immunodeficiency virus type 1 DNA. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 350-3.
5. Palmer CJ, Lindo JF, Klaskala WI, et al. Evaluation of the OptiMAL test for rapid diagnosis of *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* malaria. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 203-6.
6. Bojang KA, Milligan PJ, Pinder M, et al. Efficacy of RTS, S/A202 malaria vaccine against *Plasmodium falciparum* infection in semi-immune adult men in the Gambia: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 1927-34.
7. Lee EA, Palmer DR, Flanagan KL, et al. Induction of T helper type 1 and 2 responses to 19-kilodalton merozoite surface protein 1 in vaccinated healthy volunteers and adults naturally exposed to malaria. *Infect Immun* 2002; 70: 1417-21.

## NOUVELLE

### Deux ans après, l'activation-induced cytidine deaminase n'a pas livré tous ses secrets

Nadia Catalan, Kohsuke Imai, Patrick Revy, Alain Fischer, Anne Durandy

> Voilà deux ans qu'une nouvelle molécule, l'activation-induced cytidine deaminase (AID) était décrite et son rôle dans la maturation du répertoire des anticorps clairement démontré. En effet, AID est indispensable, aussi bien chez l'homme que chez la souris, aux deux événements majeurs qui surviennent au cours de la différenciation terminale des lymphocytes B, dans les centres germinatifs des organes lymphoïdes secondaires: la commutation isotypique et la création des mutations somatiques.

Les immunoglobulines M (IgM) qui portent une chaîne lourde  $\mu$ , représentent la première classe d'anticorps synthétisée par les lymphocytes B quand ils se différencient en plasmocytes. Dans le gène codant pour les immunoglobulines, les régions constantes (définissant les différents isotypes) sont organisées de telle façon que l'exon  $\mu$  est le premier en 5', suivi de l'exon  $\delta$ , puis  $\gamma$ ,  $\epsilon$ , et finalement  $\alpha$ . La commutation isotypique consiste en la substitution de la chaîne lourde (H) de l'IgM par celle d'un autre isotype (IgG, IgA, IgE) sans que la spécificité antigénique (portée par la région variable [V] des immunoglobulines)

soit modifiée. Cet événement nécessite la recombinaison somatique entre deux régions S (*switch*) situées en amont de chaque région constante  $C_H$  (*constant heavy*) des chaînes lourdes des immunoglobulines.

Le second événement, l'introduction de mutations somatiques dans la région V, est un préalable nécessaire à la sélection positive des cellules B présentant un récepteur de l'antigène (BCR) de forte affinité. Les cellules B exprimant un récepteur de faible affinité, ou bien reconnaissant un auto-antigène, sont sélectionnées négativement et meurent par apoptose.

Des mutations du gène codant pour AID sont responsables chez l'homme d'un syndrome d'hyper-IgM (HIGM2) caractérisé par un défaut de commutation isotypique des immunoglobulines et une absence de production des mutations somatiques [1] (→). Ce phénotype est retrouvé chez les souris dont le gène *AID* a été inactivé par recombinaison homologue [2].

Pour la première fois, on mettait en évidence un mécanisme commun, dépendant de AID, aux deux pro-

cessus que représentent la commutation isotypique et la création de mutations somatiques. L'observation, dans les régions de *switch* S, de mutations somatiques comparables à celles que portent les régions V suggérait elle aussi qu'une voie commune était utilisée dans ces deux événements de la maturation terminale des lymphocytes B [3].

Inserm U.429,  
Pavillon Kirmisson,  
Hôpital Necker,  
149, rue de Sèvres,  
75743 Paris Cedex 15, France.  
[durandy@necker.fr](mailto:durandy@necker.fr)

#### À quel niveau agit AID?

AID agit probablement lors d'un événement moléculaire commun à la commutation isotypique et à la création des mutations somatiques. Au cours de la commutation isotypique, on sait qu'une première étape d'activité transcriptionnelle a lieu dans la région I-CH (*intrinsic-constant heavy chain*) aboutissant à la formation de transcrits stériles; cette première étape de transcription est également requise lors de la production des mutations somatiques. Cette activité n'est pas altérée en l'absence de AID comme en témoigne la détection de transcrits stériles [1, 2].

La formation de cassures double-brins de l'ADN est nécessaire à la commutation isotypique afin que la recombinaison entre deux régions S puisse survenir [4]. Cette cassure double-brins est soit « primitive », soit la résultante de cassures « simple-brin » situées sur les deux brins de l'ADN. Plusieurs groupes ont récemment décrit la formation de cassures double-brins de l'ADN dans les

(→) m/s  
2000, n° 10,  
p. 1142

régions V au cours de la création des mutations somatiques [5-8], mais ces observations sont de plus en plus controversées et apparaissent non spécifiques [7, 9].

Or, les foyers de réparation des cassures de l'ADN comprenant l'histone H2AX phosphorylée et la protéine de réparation nibrine, qui sont normalement présentes dans les régions S au cours de la commutation isotypique, ne sont pas détectés dans des lymphocytes B de souris déficientes en AID [10]. Ce résultat suggère que AID intervient dans l'induction des cassures double-brins de l'ADN au cours de la commutation isotypique.

### Mode d'action de AID

Si l'on ne peut pas affirmer aujourd'hui que le point commun entre commutation isotypique et mutations somatiques est le passage par une étape de cassure double-brins de l'ADN, il est en revanche établi que, dans les deux cas, des altérations de l'ADN sont nécessaires au bon déroulement de ces événements.

Le mode d'action de AID n'est pas encore connu: du fait de son homologie avec APOBEC1, une enzyme capable d'« éditer » l'ARN\* [11], et de son activité de désamination des cytidines *in vitro*, l'hypothèse initiale était que AID « édite » un ARN commun à ces deux événements de la maturation terminale des lymphocytes B. AID pourrait ainsi éditer un ARN codant pour une endonucléase impliquée dans les altérations de l'ADN (Figure 1). Si comme APOBEC1, AID n'est active qu'avec l'aide de co-facteurs, ceux-ci, de même que son substrat, ne sont pas exprimés uniquement dans les lymphocytes B puisque la transfection de AID dans des fibroblastes est nécessaire et suffisante pour induire la commutation isotypique de substrats artificiels appropriés [12].

Une seconde hypothèse prévaut actuellement: il s'agit en fait d'une action directe de AID sur l'ADN. L'enzyme, par son activité de désamination des cytidines, entraîne-

rait la formation de mésappariements nucléotidiques qui à leur tour déclencheraient une cascade d'événements de réparation de l'ADN. En effet, des données récentes obtenues *in vitro* par transfection de AID dans *E. coli* démontrent que AID peut créer des mésappariements nucléotidiques [13]. De plus, l'observation par le même groupe qu'une souris dont le gène codant pour UNG (une molécule capable d'exciser les mésappariements causés par la désamination des cytidines, créant de ce fait des cassures simple-brin de l'ADN) a été inactivé par recombinaison homologue présente un défaut de commutation isotypique des immunoglobulines et un biais dans la production des mutations somatiques conforte cette hypothèse [14]. Ces données permettent de proposer le schéma suivant (Figure 1).

AID, par son activité désaminase, modifierait au niveau de l'ADN des cytidines en uridines dans les régions S et dans les régions V. UNG interviendrait alors en excisant ces uridines mésappariées, créant par là même des cassures simple-brin de l'ADN. Si, au cours de la commutation isotypique, ces cassures étaient nombreuses et situées sur les deux brins, elles aboutiraient à des cassures double-brins de l'ADN. Une machinerie de recombinaison et de réparation serait alors recrutée et activée, utilisant probablement, outre des molécules intervenant dans la recombinaison

non homologue (NHEJ, *non-homologous end joining*), des molécules de la réparation plus spécifiques de la commutation isotypique. Dans le processus de création des mutations somatiques, les cassures simple-brin de l'ADN créées par AID seraient immédiatement réparées par le recrutement de molécules favorisant l'incorporation d'erreurs (incluant la polymérase non fidèle Pol iota) [15].

Cependant, le rôle direct de AID sur l'ADN est remis en question par l'observation selon laquelle APOBEC-1, une enzyme dont on sait qu'elle est capable d'éditer l'ARN, peut aussi avoir une activité sur l'ADN lorsqu'elle est surexprimée dans *E. coli* [16]. Plusieurs points obscurs subsistent.: AID édite-t-elle l'ARN ou l'ADN? Existe-t-il des co-facteurs de AID? Quels sont les mécanismes qui permettent de cibler son activité dans les régions S et V des gènes des immunoglobulines? Comment différents systèmes de réparation et/ou de recombinaison sont-ils recrutés en fonction de la région altérée?

AID est le sujet de recherche de nombreuses équipes et il est vraisemblable que l'activité précise de AID sera clarifiée dans un avenir proche, ce qui permettra de préciser les mécanismes responsables de la maturation et la diversification du répertoire des anticorps. ♦

### Activation-induced cytidine deaminase: a mysterious enzyme

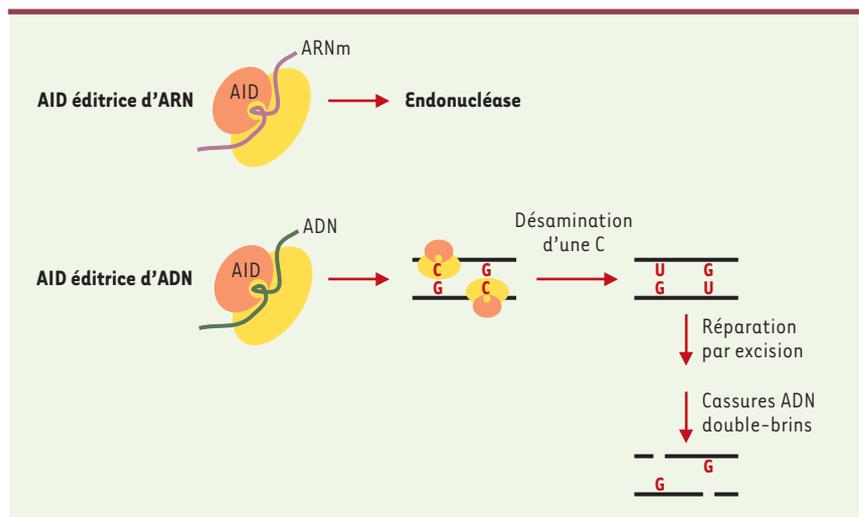


Figure 1. Hypothèses sur le mode d'action de l'activation-induced cytidine deaminase (AID).

\* L'editing représente tout « traitement » de l'ARNm (ajout, suppression, substitution d'un ou plusieurs nucléotides) aboutissant à un ARNm dont la séquence diffère de celle du brin de l'ADN sens.



## RÉFÉRENCES

1. Revy P, Muto T, Levy Y, et al. Activation-induced cytidine deaminase (AID) deficiency causes the autosomal recessive form of the hyper-IgM syndrome (HIGM2). *Cell* 2000; 102: 565-75.
2. Muramatsu M, Kinoshita K, Fagarasan S, Yamada S, Shinkai Y, Honjo T. Class switch recombination and hypermutation require activation-induced cytidine deaminase (AID), a potential RNA editing enzyme. *Cell* 2000; 102: 553-63.
3. Nagaoka H, Muramatsu M, Yamamura N, Kinoshita K, Honjo T. Activation-induced deaminase (AID)-directed hypermutation in the immunoglobulin Smu region: implication of AID involvement in a common step of class switch recombination and somatic hypermutation. *J Exp Med* 2002; 195: 529-34.
4. Wuerffel RA, Du J, Thompson RJ, Kenter AL. IgS gamma3 DNA-specific double strand breaks are induced in mitogen-activated B cells and are implicated in switch recombination. *J Immunol* 1997; 159: 4139-44.
5. Bross L, Fukita Y, McBlane F, Demolliere C, Rajewsky K, Jacobs H. DNA double-strand breaks in immunoglobulin genes undergoing somatic hypermutation. *Immunity* 2000; 13: 589-97.
6. Papavasiliou FN, Schatz DG. Cell-cycle-regulated DNA double-stranded breaks in somatic hypermutation of immunoglobulin genes. *Nature* 2000; 408: 216-21.
7. Bross L, Muramatsu M, Kinoshita K, Honjo T, Jacobs H. DNA double-strand breaks: prior to but not sufficient in targeting hypermutation. *J Exp Med* 2002; 195: 1187-92.
8. Papavasiliou FN, Schatz DG. The activation-induced deaminase functions in a postcleavage step of the somatic hypermutation process. *J Exp Med* 2002; 195: 1193-8.
9. Faili A, Aoufouchi S, Gueranger Q, et al. AID-dependent somatic hypermutation occurs as a DNA single-strand event in the BL2 cell line. *Nat Immunol* 2002; 3: 815-21.
10. Petersen S, Casellas R, Reina-San-Martin B, et al. AID is required to initiate Nbs1/gamma-H2AX focus formation and mutations at sites of class switching. *Nature* 2001; 414: 660-5.
11. Blanc V, Farré JC, Litvak S, Araya A. Réécriture du matériel génétique: fonctions et mécanismes de l'édition de l'ARN. *Med Sci* 2002; 18: 181-92.
12. Okazaki IM, Kinoshita K, Muramatsu M, Yoshikawa K, Honjo T. The AID enzyme induces class switch recombination in fibroblasts. *Nature* 2002; 416: 340-5.
13. Petersen-Mahrt SK, Harris RS, Neuberger MS. AID mutates *E. coli* suggesting a DNA deamination mechanism for antibody diversification. *Nature* 2002; 418: 99-104.
14. Rada C, Williams GT, Nilsen H, Barnes DE, Lindahl T, Neuberger MS. Immunoglobulin isotype switching is inhibited and somatic hypermutation perturbed in UNG-deficient mice. *Curr Biol* 2002; 12: 1748-55.
15. Faili A, Aoufouchi S, Flatter E, Gueranger Q, Reynaud CA, Weill JC. Induction of somatic hypermutation in immunoglobulin genes is dependent on DNA polymerase iota. *Nature* 2002; 419: 944-7.
16. Harris RS, Petersen-Mahrt SK, Neuberger MS. RNA editing enzyme apobec1 and some of its homologs can act as DNA mutators. *Mol Cell* 2002; 10: 1247-53.

## NOUVELLE

### Une seconde enzyme de conversion de l'angiotensine juste pour le cœur ?

Jean-Jacques Mercadier

Inserm U.460,  
Faculté Xavier Bichat,  
16, rue Henri Huchard,  
BP 416, 75870 Paris Cedex 18,  
France.  
[jjmercadier@wanadoo.fr](mailto:jjmercadier@wanadoo.fr)

> Par ses actions concertées sur les vaisseaux, le rein et le cœur pour contrôler la pression artérielle, le système rénine-angiotensine est l'un des systèmes régulateurs les plus importants de l'organisme. Il est constitué de deux enzymes qui agissent successivement: (1) la rénine, qui, à partir de l'angiotensinogène d'origine hépatique, produit un décapeptide pratiquement inactif, l'angiotensine I; (2) l'enzyme de conversion de l'angioten-

sine (ACE), qui clive les deux résidus carboxy-terminaux de l'angiotensine I pour produire l'angiotensine II, octapeptide effecteur du système essentiellement par ses effets vasoconstricteurs et stimulateurs de la production d'aldostérone par la surrénale. Outre ses effets physiologiques, l'angiotensine II est associée à de nombreux processus pathologiques comme l'hyperplasie des cellules musculaires lisses, l'hypertrophie des myocytes cardiaques, la

fibrose, le stress oxydatif et l'apoptose de nombreux types de cellules du système cardiovasculaire.

La caractérisation de cette enzyme a donné naissance, au cours des années 1980, à une classe thérapeutique majeure, celle des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, qui a démontré sa grande efficacité dans des maladies aussi diverses que l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque ou la néphropathie diabétique. Le dévelop-