

Sous embargo jusqu'au 7 avril 2011, 18h, heure de Paris

COMMUNIQUE DE PRESSE

Globules rouges ou cellules immunitaires : un équilibre sous le contrôle de la protéine TIF1 γ

Des chercheurs de l'unité mixte¹ CEA/Inserm/Université Paris-Sud 11/Université Paris Diderot - Paris 7 viennent de montrer que la protéine TIF1 γ joue un rôle essentiel dans le contrôle de l'hématopoïèse, ensemble des mécanismes qui assure le remplacement continu et régulé des différentes cellules sanguines. Au cours de l'hématopoïèse, deux protéines, TAL1 et PU.1, vont favoriser la fabrication des globules rouges et des plaquettes, pour l'une, et des cellules immunitaires, pour l'autre. Cependant le processus permettant, en fonction des besoins de l'organisme, le passage ou commutation² d'une voie de production à une autre restait un mystère. Un mystère désormais élucidé avec la publication en ligne par la revue *Cell Stem Cell*, le 7 avril, des travaux des chercheurs qui ont démontré le rôle de la protéine TIF1 γ dans cette commutation. Au-delà de leur intérêt fondamental ces résultats font de TIF1 γ une cible potentielle pour induire la production sélective de ces différents types cellulaires dans les nombreuses situations pathologiques associées à leur altération, comme par exemple l'anémie ou l'aplasie.

La production continue et régulée de toutes les cellules sanguines est initiée à partir d'un petit nombre de cellules présentes dans la moelle osseuse, les **cellules souches hématopoïétiques**. Deux grands types de cellules vont être fabriqués à partir de ces cellules souches : d'une part les cellules assurant l'oxygénation des tissus et la protection contre les saignements, les globules rouges ou cellules érythroïdes et les plaquettes, et d'autre part les cellules assurant la protection de l'individu contre les agressions extérieures, les **cellules myéloïdes et lymphoïdes**.

En fonction des besoins de l'organisme, un choix est fait pour contrôler la production de l'un ou l'autre de ces types cellulaires. Mais comment se fait ce choix ? Deux protéines, TAL1 et PU.1, connues pour réguler l'expression des gènes dans les cellules souches, orientent leur évolution vers un de ces types cellulaires. Ainsi, la protéine TAL1 favorise la production des globules rouges et des plaquettes alors que la protéine PU.1 favorise celle des cellules myéloïdes et lymphoïdes. Cependant le processus permettant, en fonction des besoins de l'organisme, la commutation entre les deux voies de production associées à TAL1 et PU.1 restait un mystère.

Avec leurs travaux publiés dans le **numéro d'avril de la revue *Cell Stem Cell***, les chercheurs viennent de découvrir chez la souris **une protéine impliquée dans le fonctionnement coordonné de TAL1 et PU.1 : la protéine TIF1 γ** , déjà connue chez le poisson zèbre comme indispensable à la production des globules rouges. Paul-Henri Roméo, responsable de cette étude, précise « *nous avons montré que TIF1 γ joue un rôle dans la commutation entre les deux voies de production en*

¹ Cette unité mixte est regroupée au sein de l'IRCM Institut de radiobiologie cellulaire et moléculaire de la Direction des sciences du vivant du CEA

² Passage d'une voie à une autre en fonction des besoins de l'organisme

interagissant physiquement avec TAL1 et PU.1 et régulant leur activité. Lors de l'hématopoïèse, elle est nécessaire à la production des globules rouges et son inactivation se traduit par une augmentation du compartiment myéloïde au détriment du compartiment érythroïde ».

Le rôle de TIF1 γ (©Antoine.Deschamps)

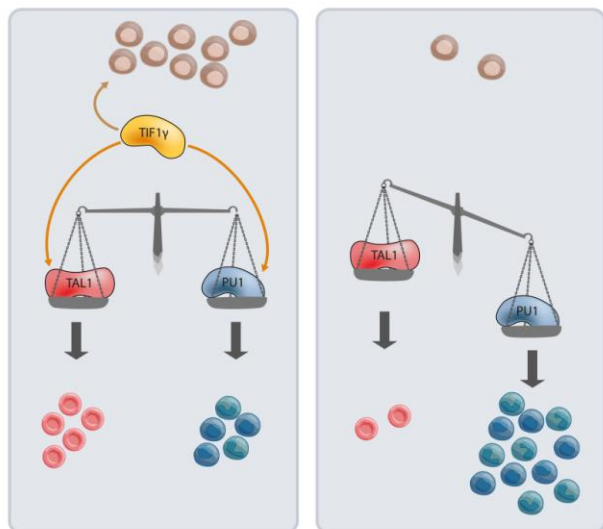


Figure 1
TIF1 γ active

Figure 2
TIF1 γ inactive

Figure 1 : durant l'hématopoïèse, TIF1 γ assure l'équilibre de la production des cellules souches hématopoïétiques (cellules marron) et, en régulant les activités de TAL1 et PU.1, TIF1 γ assure la production régulée des globules rouges (cellules rouges) et myéloïdes (cellules bleues)

Figure 2 : l'inactivation de TIF1 γ se traduit par une augmentation des cellules myéloïdes (cellules bleues) au détriment globules rouges (cellules rouge). On observe également une diminution des cellules souches hématopoïétiques.

Cette étude montre également que **la protéine TIF1 γ , en plus de contrôler les types cellulaires issus des cellules souches, intervient dans le maintien du nombre de cellules souches hématopoïétiques.** En effet, les souris n'exprimant pas TIF1 γ produisent beaucoup moins de cellules souches hématopoïétiques que les souris normales. « Cette protéine semble donc jouer un double rôle dans le contrôle de l'hématopoïèse, à la fois qualitatif et quantitatif », souligne-Paul Henri Roméo. « Il reste à approfondir les mécanismes de cette régulation ».

La découverte des fonctions de TIF1 γ ouvre également de nouvelles voies de recherche dans le domaine médical. « TIF1 γ est une cible potentielle pour moduler la production des globules rouges ou des cellules myéloïdes, régulation importante dans de nombreuses situations pathologiques où la production de l'un ou l'autre de ces compartiments doit être accrue, comme par exemple l'anémie ou l'aplasie », conclue Paul-Henri Roméo.

Référence :

Adult hematopoiesis is regulated by TIF1, a repressor of TAL1 and PU.1 transcriptional activity. Sophie Kusy, Nathalie Gault, Federica Ferri, Daniel Lewandowski, Vilma Barroca, Agnieszka Jaracz-Ros, Regine Losson and Paul-Henri Roméo. **Cell Stem Cell**, online, 2011

Référence des équipes :

CEA/DSV/IRCM/LRTS, 92265 Fontenay-aux-Roses cedex, France.
 Inserm U967, Université Paris Diderot-Paris 7 et Université Paris-Sud 11, 92265 Fontenay-aux-Roses cedex, France.

Contact presse :

Coline Verneau – 01 64 50 14 88 – coline.verneau@cea.fr
