



Empoisonnement du riz par l'arsenic

Dominique Labie

Département de génétique, développement et pathologie moléculaire, Institut Cochin, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France.
dominique.labie@inserm.fr

Le riz est la nourriture de base de la moitié de l'humanité, presque exclusive pour de nombreuses populations. On conçoit la gravité d'une concentration d'arsenic (As) très au dessus des 50 µg/kg préconisés par l'OMS. Les travaux consacrés récemment à ce problème sont multiples, bilan épidémiologique, explication des mécanismes en cause, origine hydrique de la contamination. La constatation de cette contamination a été faite majoritairement dans le Sud-Est asiatique et en Chine, mais parfois confirmée dans des cultures américaines ou européennes. Un article de *Science* se focalise sur le risque de cancer dû à la concentration de As dans le riz non décortiqué (*paddy rice*) [1]. L'As y est sous forme non organique, arsenate et arsenite. Dans les régions minières de Chine l'on trouve des taux atteignant 700 µg/kg (versus 150 µg/kg admis) qui se concentrent dans le *paddy rice* [2].

Une consommation moyenne de 200 grammes de riz par jour peut

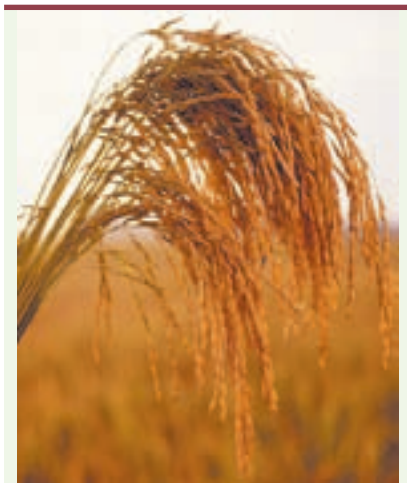
entraîner des cancers de la peau ou de la vessie. L'assimilation de As par le riz est très supérieure à celle du blé ou de l'orge. L'As a même été retrouvé dans des produits industrialisés tels que les aliments pour bébé. Un travail japonais publié dans les *Proc Natl Acad Sci USA* a plus spécifiquement étudié la nature des transporteurs qui permettent cette accumulation d'arsenite dans le riz [3]. Cette recherche a été faite par comparaison avec le transport par aquaglycéroporine observé dans les bactéries. Ces transporteurs, de la famille des aquaporines, font partie des *nodulin 26-like intrinsic membrane proteins* (NIP) et fonctionnent en 2 étapes. Le transporteur NIP Lst1, actif dans le



transport de l'acide silicique, serait le transporteur d'influx d'As dans le riz [4]. Cet effet d'influx de Lst1 vers les cellules ectodermiques et endodermiques de la racine du riz a été contrôlé par comparaison avec un mutant déficient *lst1*, et la spécificité de *Lst1* vérifiée parmi une dizaine de NIP [5]. Le passage de la racine vers le canal central (*stèle*) puis le tissu parenchymateux nécessite ensuite un transporteur d'efflux. Un autre transporteur de l'acide silicique, Lst2, a été identifié dans la racine du riz, et son rôle d'efflux contrôlé grâce à un mutant inactif *lst2*. Le rôle de Lst2 dans la concentration d'As dans les grains de riz est en définitive crucial, plus important que celui de Lst1. Là est la différence majeure avec le transport

dans les organismes bactériens, chez lesquels seul un influx est nécessaire et observé. Les auteurs insistent sur le paradoxe et la difficulté de cibler un transporteur d'acide silicique bénéfique mais qui est aussi toxique comme transporteur d'arsenic.

Une dernière série de travaux a recherché l'origine de l'As au niveau des nappes phréatiques. La contamination de l'eau est massivement observée au niveau du delta des grands fleuves asiatiques, Gange, Irrawady, Mékong. C'est dans le delta du Mékong, moins perturbé par l'irrigation, qu'une étude a été menée par des chercheurs de la *Stanford University* [6]. On avait constaté des taux d'As variables d'un puits à un autre, même très proches l'un de l'autre, variabilité apparemment imprévisible. Les auteurs ont démontré l'origine spontanée de l'As dans les sédiments de l'Himalaya, sa libération du milieu solide se faisant en anaérobiose. La géologie du terrain comporte ~ 40 mètres d'épaisseur de terrains poreux au-dessus de ~ 15-20 mètres de limon glaiseux. La libération d'As soluble en anaérobiose a lieu dans les bassins d'eaux stagnantes, naturels ou artificiels. La nature géologique du sol fait que la circulation dans le sol poreux est horizontale. Les puits explorent des couches géologiques et, au niveau d'un puits, les zones les plus profondes correspondent donc à des sources plus éloignées. La composition chimique reflète les origines différentes de l'eau dans chacune des couches, et non une variation continue en fonction de l'âge. C'est la couche formée au niveau des eaux stagnantes anaérobies où est trouvée la



concentration d'As la plus élevée, que devrait éviter le puit. Y a-t-il possibilité d'une stratégie exploitant ces données [7] ? Elle serait sûrement d'un coût élevé dans des zones aussi denses et irriguées que les deltas du Gange ou de l'Irrawady, mais valent d'être envisagées en considérant la gravité dramatique des intoxications à l'As. ♦

Rice poisoning by arsenic

RÉFÉRENCES

1. Stone R. Food safety. Arsenic and paddy rice : a neglected cancer risk? *Science* 2008 ; 321 : 184-5.
2. Zhu YG, Sun GX, Lei M, et al. High percentage inorganic arsenic content of mining impacted and nonimpacted Chinese rice. *Environ Sci Technol* 2008 ; 42 : 5008-13.
3. Ma JF, Yamaji N, Mitani N, et al. Transporters of arsenite in rice and their role in arsenic accumulation in rice grain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 9931-5.
4. Ma JF, Tamai K, Yamaji N, et al. A silicon transporter in rice. *Nature* 2006 ; 440 : 688-91.
5. Mitani N, Yamaji N, Ma JF. Characterization of substrate specificity of a rice silicon transporter, Lsi1. *Pflugers Arch* 2008 ; 456 : 679-86.
6. Polizzotto ML, Kocar BD, Benner SG, et al. Near-surface wetland sediments as a source of arsenic release to ground water in Asia. *Nature* 2008 ; 454 : 505-8.
7. Harvey CF. Environmental science : poisoned waters traced to source. *Nature* 2008 ; 454 : 415-6.

NOUVELLE

Lost after translation

Jean-Claude Kaplan

Professeuse émérite à la Faculté de Médecine Paris Descartes, Université Paris Descartes, Institut Cochin, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France. jean-claude.kaplan@inserm.fr

Un allèle faux-sens se comportant comme un allèle nul

Le numéro de mars 2008 du journal *Human Molecular Genetics* contient deux articles [1, 2] portant sur la pathogénicité de la mutation faux-sens R77C dans le gène de l'alpha-sarcoglycane (SGCA). La pathologie de ce gène entraîne chez l'homme une dystrophie musculaire progressive de sévérité variable [5-8]. Rappelons que les 4 sarcoglycanes (α , β , γ et δ -SG) sont des protéines monomériques transmembranaires à un seul passage et O-glycosylées sur leur versant extracellulaire. Elles s'associent pour former le complexe des sarcoglycanes (SG) faisant lui-même partie du complexe DGC (*Dystrophin glycoprotein complex*) (Figure 1). L'ensemble assure l'amarrage du cytosquelette de la cellule musculaire aux protéines de la matrice extracellulaire, via l'axe dystrophine-dystroglycanes [9,10]. Le mode d'assemblage de cet édifice sarcolemmique a été éclairci [11, 12]. Les mutations touchant n'importe lequel des 4 gènes du complexe SG provoquent un démantèlement de tout l'édifice, et il s'ensuit une dystrophie musculaire des ceintures de transmission autosomique récessive, désignée LGMD2D, E, C,

F selon le gène en cause [8, 13]. On ne dispose encore d'aucun traitement pour ces myopathies. C'est la pathologie du gène SGCA (LGMD2D, OMIM 608099) qui est la plus fréquente [14]. Chez la souris, le knock-out du gène *Sgca* a déjà été effectué (souris *Sgca*^{Null/Null}), de même que celui des 3 autres gènes de sarcoglycane, réalisant dans tous les cas un phénotype de dystrophie musculaire sévère [15, 16]. Or, en pathologie humaine, la majorité des mutations du gène SGCA sont des faux-sens affectant le domaine extracellulaire [17]. Parmi celles-ci, la mutation c.229C>T au niveau d'un CpG de l'exon 3, qui induit le remplacement en position 77 d'une arginine par une cystéine (R77C), est remarquablement récurrente puisqu'on la trouve sous nos latitudes chez plus d'un tiers des malades [6, 17]. Chez ceux-ci, le transcrit muté est en quantité normale, mais au niveau du sarcolemme la protéine est absente ou très diminuée, ce qui suggère une instabilité du produit fini ou une anomalie de maturation. Pour préciser la pathogénie et disposer d'un modèle thérapeutique il était donc logique de créer par knock-in une souris portant la mutation faux-sens prédominante dans les α -sarcoglycanopathies humaines.

Les souris *Sgca*^{H77C/H77C} sont asymptomatiques

L'alpha-sarcoglycane est très conservée au cours de l'évolution, mais chez la souris l'acide aminé en position 77 est une histidine au lieu d'une arginine, ce qui n'affecte pas la charge positive du résidu. Les deux équipes mentionnées ci-dessus [1, 2] ont effectué avec succès le remplacement du résidu His par le résidu Cys dans le gène murin. À leur grande surprise les souris obtenues (*Sgca*^{H77C/H77C}) ne manifestent aucun symptôme clinique ou histologique de dystrophie musculaire, et la protéine mutée est normalement exprimée et positionnée au niveau du sarcolemme. Cela contraste avec la pathologie généralement sévère observée chez les malades homozygotes pour la mutation R77C [6, 7].

La protéine α -SG humaine R77C est bel et bien fabriquée mais elle est perdue en cours de route

L'équipe d'Isabelle Richard [2] en apporte la preuve expérimentale grâce à des expériences de complémentation hétérosécifique effectuées *ex vivo*. Des rétino blastes embryonnaires humains, normalement dépourvus de sarcoglycanes (lignée HER911), sont d'abord