

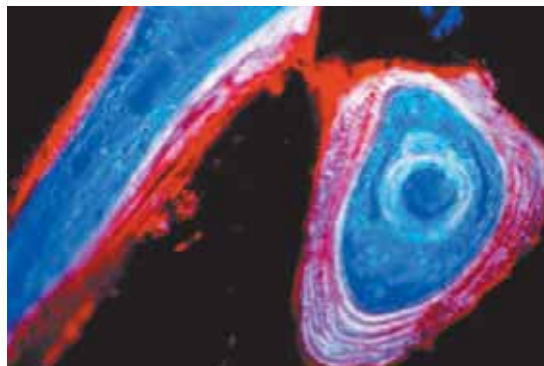


## SOMMAIRE DES BRÈVES

- 915 • Tenascine D et maladie arthritique
- 916 • Un nouveau gène impliqué dans les surdités progressives chez l'homme
- 916 • Virus et diabète de type 1 ?
- 917 • Les bactéries ont eu notre peau !
- 917 • Une nouvelle cible dans les glomérulonéphrites
- 918 • Comment les huîtres font les perles
- 918 • Le canal à sodium obéit à l'horloge circadienne
- 919 • Lorsqu'avec ses enfants vêtus de peaux de bête...
- 919 • La génétique du riz pour améliorer sa productivité
- 920 • Une boucle protéolytique contrôle les flux de fer intracellulaires
- 920 • Détecter les mutations de l'EGFR pour mieux traiter le cancer du poumon

### Tenascine D et maladie arthritique

> **L'inflammation synoviale avec destruction des cartilages et des surfaces osseuses** entretenue par la synthèse de cytokines - dont le TNF (*tumor necrosis factor*) et l'IL-6 (*interleukine-6*) - et de protéinases est caractéristique de l'arthrite rhumatoïde. L'effet thérapeutique d'anticorps monoclonaux ou d'antagonistes neutralisant ces cytokines peut être spectaculaire mais la rémission n'est souvent que temporaire et la suppression systémique des cytokines crée un risque accru d'infection. Le rôle des TLR (*Toll-like receptor*) comme inducteur des cytokines a aussi été évoqué [1], ce d'autant que leur expression est très augmentée dans les tissus synoviaux de patients atteints d'arthrite rhumatoïde, et que l'inhibition de TLR4 réduit le processus destructeur. Une équipe de l'*Imperial College* de Londres montre qu'une inflammation persistante et spécifique de l'arthrite rhumatoïde est entretenue par une glycoprotéine de la matrice extracellulaire (MEC), la ténascine C (TNC codée par *Tnc* chez la souris) [2]. Les auteurs montrent que TNC, très exprimée dans les processus inflammatoires mais peu en situation stable, est un activateur endogène de TLR4. chez la souris *Tnc*<sup>-/-</sup> le zymosan ne provoque pas d'inflammation, contrairement à des témoins et l'on n'observe aucune destruction articulaire. *In vitro*, un seul des domaines constituant la TNC, le domaine FBG (*fibrinogen-like*) carboxy-terminal induit la synthèse de TNF- $\alpha$  et d'IL-6 par des cellules, ou des cultures d'explants de membrane synoviale de sujets atteints d'arthrite rhumatoïde, comme le fait la TNC entière. *In vivo*, l'injection intra-articulaire de FBG provoque chez des souris une inflammation identique à



celle qu'entraîne la molécule entière de TNC. Ces effets passent par l'activation de TLR4 et requièrent une molécule *myeloid differentiation factor-88* (MyD88) fonctionnelle. On sait que la réponse innée de l'hôte est activée par la reconnaissance *via* TLR4 soit du ligand exogène LPS lipopolysaccharidique d'un pathogène (PAMP, *pathogen-associated molecular patterns*), soit d'une molécule pro-inflammatoire endogène (DAMP, *danger-associated molecular patterns*), dont font partie les composants de la MEC et donc TNC. Il faut l'intervention d'un corécepteur, distinct s'il s'agit d'un agent infectieux ou de la TNC endogène. Le signal LPS/TLR4 se fait par un récepteur complexe comportant MD-2 (*myeloid differentiation protein-2*) et CD14, le récepteur du LPS [3] qui n'intervient pas dans le signal induit par TNC ou FBG. La ténascine-C apparaît donc comme un protagoniste important de pérennisation de l'inflammation, ce qui pourrait en faire une cible thérapeutique possible dont l'intérêt serait de préserver les signaux permettant la défense de l'hôte contre les infections microbiennes. ♦

**Dominique Labie**  
Institut Cochin, Paris, France  
[labie@cochin.inserm.fr](mailto:labie@cochin.inserm.fr)

1. O'Neill LA. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008 ; 4 : 319-27.
2. Midwood K, et al. *Nat Med* 2009 15 : 774-80.
3. Coats SR, et al. *Cell Microbiol* 2007 ; 9 : 1191-202.



**> Les troubles de l'audition chez l'homme ont** fréquemment une origine génétique et se manifestent souvent de manière progressive. Bien que

plusieurs centaines de gènes soient impliqués dans ce déficit sensoriel, seulement une fraction d'entre eux est connue à ce jour. Leur identification par une approche génétique reste lente et difficile chez l'homme, et une alternative consiste à rechercher ces gènes chez la souris, pour ensuite valider leur implication chez l'homme. Dans ce but, le laboratoire de Ulrich Mueller (*The Scripps Research Institute, La Jolla, États-Unis*) a entrepris une mutagenèse chimique chez la souris avec comme critère de sélection une diminution – voire une abolition – de la perception auditive des descendances homozygotes [1]. Une de ces lignées de souris, nommée Samba, présente une mutation dans une région du chromosome 18 dépourvue de gènes connus pour être liés aux surdités. À partir des ARNm de l'organe de Corti, nous avons amplifié et séquencé l'ensemble des gènes référencés ou présomptifs de cette région, et identifié une mutation dans un gène non caractérisé, *Loxhd1* (*lipoxxygenase homology domains 1*) [2]. *Loxhd1* code pour une protéine extrêmement conservée chez les chordés et composée uniquement de domaines PLAT (polycystine, lipoxygénase, alpha-toxine) présents au nombre de 15. La fonction proposée des domaines PLAT est d'interagir avec les membranes lipidiques. La mutation des souris Samba affecte et probablement déstructure le dixième domaine PLAT de LOXHD1. Le transcrit *Loxhd1* est détecté par hybridation *in situ* exclusivement dans les cellules ciliées de l'oreille interne. Ces cellules transforment la (→) voir la Nouvelle pression des ondes sonores en courant électrique grâce à la présence, dans le faisceau de stéréocils qui les coiffe, d'une machi-

nerie de mécanotransduction [3] (→). Des anticorps spécifiques de LOXHD1 montrent que la protéine

1. Schwander M, et al. *J Neurosci* 2007 ; 27 : 2163-75.
2. Grillet N, et al. *Am J Hum Genet* 2009 ; 85 : 328-37.
3. Grillet N, et al. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 902-5.

**> Le diabète de type 1 (T1D) est une maladie** auto-immune au cours de laquelle le système immunitaire attaque les cellules pancréatiques  $\beta$  productrices d'insuline. Comme dans d'autres cas, la recherche génomique d'associations a indiqué de nombreuses régions modulant la susceptibilité individuelle (→) [1]. Mais on a

aussi montré le rôle de facteurs environnementaux dont les infections virales. Un article récent paru dans *Science* met en évidence les bases génétiques de cette interaction [2]. Parmi 15 locus associés au diabète, les auteurs ont retenu 10 gènes candidats pour une analyse approfondie. Ils ont, chez 480 patients et autant de témoins, séquencé exons et sites d'épissage et recherché les variants. Ils ont identifié quatre variants rares qui, indépendamment les uns des autres, diminuaient le risque de T1D d'environ 50 %. Tous se situaient dans le gène *IFIH1* (*interferon induced with helicase C domain 1*), affectant la structure et l'expression de la protéine IFIH1 (ou MDA5, *melanoma differentiation-associated protein 5*). Celle-ci est une hélicase qui active la sécrétion de médiateurs immunitaires, les interférons (IFN). Se pose alors la question du rôle d'une infection virale dans cette modulation de la protéine IFIH1 dans le T1D. On sait que, lors d'une attaque auto-immunitaire, IFIH1 permet à la cellule de reconnaître l'ARN viral et de répondre par une production d'IFN. Celui-ci limite la réplication virale, mais, chez la souris, augmente (x 100) l'expression des molécules du CMH-1 (complexe majeur d'histocompatibilité), et sensibilise les cellules  $\beta$  à la destruction par les cellules T CD8<sup>+</sup> cyto-

## Virus et diabète de type 1 ?

1. Bodmer W, Bonilla C. *Nat Genet* 2008 ; 40 : 695-701.
2. Nejentsev F, et al. *Science* 2009 ; 324 : 387-9.
3. Liu S, et al. *Hum Mol Genet* 2009 ; 18 : 358-65.
4. Von Herrath M. *Nature* 2009 ; 459 : 518-9.

(→) voir la Nouvelle de Nabila Bouattia-Naji et al., page 897 de ce numéro

## Un nouveau gène impliqué dans les surdités progressives chez l'homme

tapisse la face interne de la membrane plasmique des stéréocils. De plus, des tests fonctionnels permettent d'affirmer que les cellules ciliées des souris Samba sont affectées dans leur fonction, et dégèneront avec l'âge. En collaboration avec le laboratoire de Richard Smith (*University of Iowa City, États-Unis*), nous avons ensuite recherché si des patients atteints de surdités récessives présentaient des mutations dans le gène humain *LOXHD1*. Une famille iranienne a été identifiée comme porteuse d'une mutation à l'origine d'un codon STOP dans un exon codant pour la fin du cinquième domaine PLAT. Ces patients présentent dès l'âge de 7 ans une surdité handicapante qui s'aggrave progressivement. Ce travail identifie le gène *LOXHD1* comme responsable d'une forme progressive de perte auditive transmise sur un mode autosomal récessif et nommée DFNB77. À ce jour, *LOXHD1*, *MYO3a* et *PJVK*<sup>1</sup> sont les seuls gènes humains liés à cette forme de déficit sensoriel. ♦

**Nicolas Grillet**

Ulrich Mueller Laboratory  
The Scripps Research Institute  
10550 North Torrey Pines road  
92037, La Jolla, California, États-Unis  
[grillet@scripps.edu](mailto:grillet@scripps.edu)

<sup>1</sup> *Pejvakin* signifie écho en Perse.

toxiques. En ce qui concerne la maladie de l'homme, tout semble confirmer le rôle d'une l'infection virale dans le développement du T1D. Les cellules CD8<sup>+</sup> sont abondantes dans les îlots pancréatiques, on y a constaté une expression accrue des molécules CMH-1, et parfois de l'IFN, chez les patients T1D ; on y a même noté la présence d'entérovirus. Outre l'article

cité, une autre étude a constaté une expression accrue de *IFIH1* dans le sang périphérique de sujets T1D et l'association significative de polymorphismes de la protéine [3]. Le mécanisme exact de ces polymorphismes est encore à élucider ; il semble que ceux qui inhibent la fonction de IFIH1 réduisent aussi le risque de T1D. L'ensemble des résultats oriente vers la recherche des facteurs contribuant à la production d'IFN par la médiation de virus [4]. Y aurait-il association préférentielle de variants de structure dans la région CMH permettant d'envisager une immunothérapie ? La détermination de séquences virales dans des organes congelés peut-elle permettre de définir des vaccins ? ♦

**Dominique Labie**

Institut Cochin, Paris, France  
[labie@cochin.inserm.fr](mailto:labie@cochin.inserm.fr)





## Les bactéries ont eu notre peau !

1. Grice EA, et al. *Science* 2009 ; 324 : 1190-2.

> **Il y avait la flore bactérienne intestinale, voici maintenant la flore de la peau.** Grice *et al* ont détecté plus de mille espèces de bactéries distribuées sur le corps humain en fonction des caractéristiques locales de l'épiderme [1]. Leurs travaux s'inscrivent dans le cadre du *Human microbiome project* et consistent à présenter la peau et son microbiome comme un écosystème à part entière. L'intérêt est aussi médical quand on pense que l'émergence inquiétante des souches résistantes aux antibiotiques dépend souvent du transfert d'un gène d'un symbiote cutané. De même, la description du microbiome de sujets sains pourra également servir de référence pour en analyser les perturbations lors de maladies dermatologiques. Ainsi, on pourrait envisager des traitements ciblés qui favorisent la croissance de bactéries bénéfiques, rétablissant l'équilibre initial, au lieu de s'attaquer uniquement aux bactéries pathogènes. À quand les crèmes probiotiques ? Pour cataloguer les bactéries de la peau humaine, Grice *et al.* ont sélectionné une vingtaine de sites sur le corps de dix sujets. Ces sites présentent souvent un intérêt médical car sélectivement atteints lors de maladies dermatologiques (psoriasis, eczéma, etc.). Par exemple, l'aile du nez ou la nuque pour la peau sébacée (grasse), l'aisselle ou le creux poplité pour la peau humide et la face interne de l'avant-bras ou la fesse pour la peau sèche. Puis, les auteurs ont

> **La glomérulonéphrite membraneuse idiopathique est fréquemment à l'origine d'un syndrome néphrotique chez l'adulte.** C'est une maladie rénale auto-immune due à la présence de dépôts immuns glomérulaires sous-épithéliaux par fixation d'anticorps circulants sur des antigènes constitutifs des podocytes. La néphropathie de Heymann dont l'antigène cible est la mégaline en est le meilleur modèle expérimental chez le rat. Chez l'homme, peu d'antigènes ont été identifiés jusqu'à présent, le dernier en date étant l'endoprotéinase neutre [1]. Beck *et al.* [2] ont utilisé les anticorps présents dans le sérum de 37 malades atteints de glomérulonéphrite membraneuse idiopathique et ils ont identifié une protéine cible de 185 kDa chez 26 d'entre eux. La même protéine était observée dans les extraits glomérulaires de sujets normaux. À l'opposé, les sérums de sujets normaux, de malades atteints de néphropathies diverses, de maladies auto-immunes et de glomérulonéphrites membraneuses à antigène identifié ne réagirent pas en présence d'extraits glomérulaires. L'analyse biochimique fine de la protéine révéla qu'il s'agissait du récepteur de la phospholipase A2, type M (PLA2R). Un nouvel examen de ces sérums montra qu'ils reconnaissaient le PLA2R recombinant parce qu'ils précipitaient la protéine de 185 kDa de la même manière que les anticorps spécifiques anti-PLA2R. Les anticorps des sérums des malades étaient essentiellement des IgG4 qui est la sous-classe d'IgG prédominante dans les dépôts immuns des glomérules de ces malades. En outre, les IgG4 élues de ces dépôts recon-

1. Ronco P, et al. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 5 : 64-8.  
2. Beck LH, et al. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 11-21.

recensé les bactéries présentes sur ces sites par phylotypage direct du gène de l'ARNr 16S, évitant ainsi de contre sélectionner celles qui ne survivent pas en culture. La majorité des bactéries dénombrées se répartissait dans 4 des 19 phylums identifiés. De même, 62 % des séquences obtenues se concentraient dans 3 des 205 genres répertoriés : *Propionibacteria* (phylum *actinobacter*), *Staphylococci* (phylum *Firmicutes*) et *Corynebacteria* (phylum *actinobacter*). Les deux premiers genres étaient prépondérants sur la peau sébacée, tandis que le troisième était surtout détecté sur la peau humide. Quant à la peau sèche, les auteurs y ont observé une plus grande diversité. La comparaison des résultats chez les 10 participants de l'étude indiquait une similitude des populations bactériennes du sillon nasal, de l'intérieur des narines et du dos, et une plus grande diversité de celles des aisselles, du nombril, ainsi que des espaces interdigitaux. Par ailleurs, le microbiome des sujets, analysé à nouveau quatre à six mois plus tard aux mêmes sites, s'est révélé relativement stable au cours du temps, malgré des variations significatives à certains sites. ♦

**Bruno Lamolet**

Rédaction *médecine/sciences*

Montréal, Québec, Canada

lamolet\_bruno@yahoo.ca

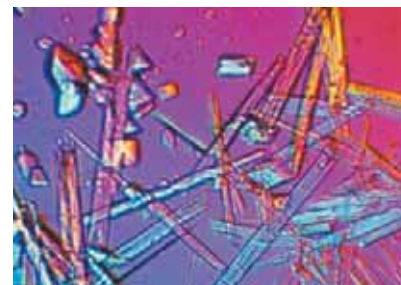
## Une nouvelle cible dans les glomérulonéphrites

naissaient le PLA2R recombinant à l'inverse de celles élues des dépôts provenant d'autres néphropathies. Afin de déterminer si l'anticorps se fixait bien sur l'antigène glomérulaire *in situ* et non sur une forme circulante, l'absence de PLA2R dans le sérum des patients fut vérifiée. En revanche, l'examen de coupes de reins en immunofluorescence montrait que le PLA2R était présent dans les podocytes glomérulaires identifiés par la présence de l'antigène 1 de la tumeur de Wilms. De même, le PLA2R était observé dans les cultures de podocytes humains. Il semble ainsi que le PLA2R soit un antigène majeur dans les glomérulonéphrites membraneuses dont les anticorps méritent d'être systématiquement recherchés chez les malades atteints de ce type de néphropathie. ♦

**Raymond Ardaillou**

raymond.ardaillou@

academie-medecine.fr





## Comment les huîtres font les perles

### > La production de perles par les huîtres a toujours fasciné et suscité l'envie de comprendre pour

savoir reproduire. Un travail, japonais évidemment, a analysé la structure macromoléculaire de cette nacre [1]. L'étude a été menée sur la face interne stratifiée de la coquille de l'huître qui est de même nature que la perle interne. Il s'agit d'un mécanisme complexe d'interaction entre la croissance minérale de la coquille et les tissus mous. Les auteurs ont identifié deux protéines, Pif80 et Pif97, comme contrôlant chez l'huître perlière (*Pinctada fucata*) la croissance du carbonate de calcium ( $\text{CaCO}_3$ ). La formation de  $\text{CaCO}_3$  chez les mollusques se fait à l'interface d'une couche épithéliale et d'une matrice protéique (le periostracum). Les composants qui formeront les cristaux de  $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{HCO}_3^-$  et un calcium amorphe, ainsi que divers protéines et polysaccharides, sont sécrétés par l'épithélium. Il y a d'abord formation de cristaux de calcite perpendiculaires à la direction de croissance de la coquille, puis dépôt en plaquettes selon un autre axe d'une autre forme de cristaux calciques, l'aragonite. Cette couche très organisée incorpore aussi des produits organiques, protéines analogues à la fibroïne de soie, chitine insoluble. Aucune des protéines identifiées après solubilisation ne reproduisait *in vitro* la structure stratifiée de la nacre [2]. Les auteurs de l'étude actuelle ont extrait

1. Suzuki M, et al. *Science* 2009 ; 325 : 1388-90.
2. Amos FF, Evans JF. *Biochemistry* 2009 ; 48 : 1332-9.
3. Söllner C, et al. *Science* 2003 ; 302 : 241-2.
4. Kröger N. *Science* 2009 ; 325 : 1352-3.

### > Le sodium est réabsorbé dans le tube collecteur sous l'effet de l'aldostérone.

Les principaux médiateurs de cette action sont le récepteur des minéralocorticoïdes et la sous unité  $\alpha$  du canal à sodium ( $\alpha\text{ENaC}$ ). Gumz et al. [1] observèrent précédemment, en analysant le transcriptome des cellules immortalisées de la partie interne médullaire du tube collecteur de souris (mIMCD-3), traitées par l'aldostérone, que le transcrite induit en plus grande quantité était *Period 1*, codant un composant essentiel de l'horloge circadienne. Ces résultats seront confirmés ultérieurement *in vivo* chez le rat. L'horloge, située dans le noyau suprachiasmatique, reçoit des informations des horloges périphériques et, en retour, stimule ou inhibe leur synthèse, dont celle de *Period 1*. On sait, de plus, que l'excrétion rénale de l'eau et des électrolytes obéit à un rythme circadien avec un maximum diurne. La même équipe vient de démontrer que l'expression de  $\alpha\text{ENaC}$  obéissait également à un rythme circadien sous le contrôle de *Period 1* [2]. Dans le modèle des cellules mIMCD-3, l'aldostérone à doses submicromolaires induisait à la fois l'expression des gènes  $\alpha\text{ENaC}$  et *Period 1* ; elle agit via le récepteur des minéralocorticoïdes et celui des glucocorticoïdes puisqu'il suffit d'inhiber leurs ARN respectifs par des ARN interférents pour supprimer son action sur l'expression de *Period 1*. Lorsqu'on supprime l'expression de *Period 1* (siARN spécifiques), l'aldostérone n'induit plus l'expression de  $\alpha\text{ENaC}$  alors qu'elle l'augmente d'un facteur 15 dans des cellules transfectées avec des siARN non spécifiques. *Period 1* influence aussi l'expression de  $\alpha\text{ENaC}$  à l'état basal. En effet, celle-ci est diminuée dans les cellules transfectées avec le siARN spécifique de *Period 1* en l'absence de traitement par l'aldostérone. De même, lorsqu'on transfecte des cellules surexprimant *Period 1* avec le gène rapporteur  $\alpha\text{ENaC-Luc}$  (luciférase), on

1. Gumz ML, et al. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003 ; 285 : F664-73.
2. Gumz ML, et al. *J Clin Invest* 2009 ; 119 : 2423-34.

constate l'augmentation de l'expres-

sion de la luciférase par rapport à celle constatée dans des cellules témoins. Des expériences *in vivo* confirmèrent ces résultats en montrant que l'expression de l'ARNm de  $\alpha\text{ENaC}$  était atténuée dans la médullaire interne de souris invalidées pour *Period 1* et que ces souris excrétaient une quantité accrue de sodium. L'expérience la plus démonstrative fut de constater que l'expression de l'ARNm de  $\alpha\text{ENaC}$  obéissait à un cycle circadien copié sur celui de *Period 1*. En revanche, ce cycle était profondément altéré chez les souris invalidées pour *Period 1*. L'importance des horloges biologiques est bien connue dans le domaine des sécrétions hormonales ; mais elle l'est beaucoup moins dans celui de leurs effets. L'intérêt de ce travail est de donner l'exemple d'une horloge biologique, *Period 1*, contrôlant l'effet d'une hormone, l'aldostérone, sur sa cible périphérique, le canal à sodium. ♦

**Dominique Labie**

Institut Cochin, Paris, France

labie@cochin.inserm.fr

## Le canal à sodium obéit à l'horloge circadienne

tion de la luciférase par rapport à celle constatée dans des cellules témoins. Des expériences *in vivo* confirmèrent ces résultats en montrant que l'expression de l'ARNm de  $\alpha\text{ENaC}$  était atténuée dans la médullaire interne de souris invalidées pour *Period 1* et que ces souris excrétaient une quantité accrue de sodium. L'expérience la plus démonstrative fut de constater que l'expression de l'ARNm de  $\alpha\text{ENaC}$  obéissait à un cycle circadien copié sur celui de *Period 1*. En revanche, ce cycle était profondément altéré chez les souris invalidées pour *Period 1*. L'importance des horloges biologiques est bien connue dans le domaine des sécrétions hormonales ; mais elle l'est beaucoup moins dans celui de leurs effets. L'intérêt de ce travail est de donner l'exemple d'une horloge biologique, *Period 1*, contrôlant l'effet d'une hormone, l'aldostérone, sur sa cible périphérique, le canal à sodium. ♦

**Raymond Ardaillou**

raymond.ardaillou@

academie-medecine.fr





## Lorsqu'avec ses enfants vêtus de peaux de bête...

1. Kvavadze E, et al. *Science* 2009 ; 325 : 1359.

modifier l'image que nous avons de nos ancêtres humains que l'on imagine toujours vêtus de peaux de bête. En Géorgie, dans la grotte de Dzudzuana où ils analysaient les pollens des couches d'argile successives, un groupe de chercheurs géorgiens, israéliens et états-uniens a retrouvé plusieurs centaines de fibres de lin dans des couches sédimentaires datant de 30 000 à 36 000 ans [1]. Certaines étaient nouées ou torsadées. Les chasseurs cueilleurs vivant dans les montagnes du Caucase à cette époque utilisaient-ils des fibres textiles pour faire des cordes ou des vêtements ? Comme certaines étaient teintées (jaune, turquoise, rose ou noir), on peut imaginer qu'ils savaient déjà extraire des colorants des plantes (racines ou tiges) poussant dans la région. La variété des couleurs rend peu probable une contamination par des minéraux présents dans le sol. De plus, la présence de poils de mouflons, de fragments de larves de dermestidés (coléoptères souvent trouvés dans la fourrure) et de spores de chaetomium (champignon se développant sur du textile) renforce l'idée qu'à l'époque

> **Le riz est la nourriture de base d'une fraction importante de l'humanité, c'est aussi une céréale dont la séquence ADN relativement courte est connue, ce qui explique les recherches cherchant à en améliorer la productivité et à résister aux différents aléas de sa culture, dont les risques de submersion, fréquents dans les pays de mousson. Comme on peut s'y attendre, la majorité des travaux est due à des auteurs asiatiques. Les bases génétiques de la réponse que certaines espèces de riz apportent face à ces risques ont été étudiées par une équipe de Nagoya, Japon [1]. La réponse est l'élongation significative des régions internodales dont la structure tubulaire permet l'échange gazeux avec l'atmosphère et évite la noyade<sup>1</sup>. On avait montré que ces échanges mettent en jeu des phytohormones, éthylène, gibberelline (indispensables pour la germination) et acide abscissique (agent responsable de la dormance de la graine) [2]. Les auteurs ont identifié le rôle de 2 gènes *SNORKEL1* (*SK1*) et *SNORKEL2* (*SK2*) (*snorkel* désignant un tube respiratoire). Face à la montée de l'eau, le riz C9285 va jusqu'à doubler sa hauteur : il induit la synthèse de facteurs impliqués dans la réponse à l'éthylène (ERF). Ces facteurs de submersion, SUB1A, B et C, s'accumulent sous l'effet de l'eau, entraînant l'expression de *SK1* et *SK2* et une élongation par l'intermédiaire de la gibberelline. Le rendement de la culture du riz C9285 est, cependant, moindre que celui du riz classique *Oryza sativa*. Cependant, les gènes *SK1* et *SK2* peuvent aussi être induits**



<sup>1</sup> La tige est constituée d'un certain nombre de nœuds et d'inter nœuds dans un ordre successif. Les nœuds portent une feuille et un bourgeon qui pourra donner naissance à une talle secondaire.

> **Une équipe de paléontologues vient de faire une découverte qui pourrait**

paléolithique, les hommes se vêttaient non seulement de peaux de



Grotte de Dzudzuana (Géorgie)

bête mais aussi de tissus. Jusqu'à présent, la plus ancienne trace d'utilisation de fibres végétales par l'homme préhistorique avait été trouvée dans la province de Moravie en République tchèque, à Dolni Vestonice<sup>1</sup>, sous forme d'empreintes sur de petits objets d'argile datant d'environ 20 000 ans. Si cette hypothèse se confirme, il nous restera à découvrir quelle mode vestimentaire était la plus tendance à l'époque des Aurignaciens. ♦

**Simone Gilgenkrantz**

médecine/sciences

[sgilgenkrantz@medecinesciences.org](mailto:sgilgenkrantz@medecinesciences.org)

<sup>1</sup> Où a été découvert une superbe Vénus datant de 25 000 ans.

## La génétique du riz pour améliorer sa productivité

1. Hattori Y, et al. *Nature* 2009 ; 460 : 959-60.
2. Xu X, et al. *Nature* 2006 ; 442 : 705-8.
3. Voesenek LACJ, Bailey-Serres J. *Nature* 2009 ; 460 : 1026-30.
4. Fukuoka S, et al. *Science* 2009 ; 325 : 998-1001.

dans *O sativa* en réponse à une submersion. Trois QTL (*quantitative trait locus*) conditionnent cette transformation qui, lorsqu'ils sont introduits dans le génome du riz, en font un riz résistant à l'eau. On conçoit l'importance de ces données qui amélioreraient la culture du riz dans des pays plats souvent inondés [3]. Un autre travail, dû également à des auteurs japonais, montre qu'on peut, par le transfert du gène *Pi21*, conférer une résistance durable à *Magnaporthe oryzae*, champignon responsable d'une maladie dévastatrice du riz, la pyriculariose (*blast disease*) [4]. *Pi21* code une protéine riche en proline avec un domaine de fixation des métaux lourds et un domaine d'interaction interprotéique, optimisant les mécanismes de défense. *Pi21* est présent dans certaines espèces de riz japonica, et sa délétion entraîne une perte de résistance au parasite. Les auteurs présentent son utilisation comme valable dans le monde entier, alors qu'une augmentation de production s'avère requise par l'évolution démographique en Afrique comme en Asie. ♦

**Dominique Labie**

Institut Cochin, Paris, France

[labie@cochin.inserm.fr](mailto:labie@cochin.inserm.fr)



**> Le fer, indispensable mais potentiellement toxique pour** les cellules, est sous haute surveillance. Le mécanisme de maintien de l'homéostasie du fer intracellulaire repose principalement sur deux protéines, les IRP (*iron regulatory protein*) 1 et 2, qui permettent d'ajuster les flux de fer cellulaire par un système de régulation post-transcriptionnel. Lorsque le fer est présent en faible quantité, les IRP se fixent sur des éléments de réponse au fer (IRE pour *iron response element*) présents sur l'ARNm de protéines de transport, d'utilisation ou de stockage du fer, stabilisant celui-ci ou bien empêchant sa traduction, ce qui entraîne l'augmentation du fer cytosolique [1]. À l'inverse, l'activité des IRP est diminuée lorsque les concentrations de fer sont élevées. La protéine IRP1 possède deux activités distinctes : en l'absence de fer, elle se lie aux IRE et joue son rôle de régulateur des flux de fer, alors qu'en présence de fer, elle lie un complexe [Fe-S] et acquiert alors une activité aconitase<sup>1</sup>. IRP2 n'est pas capable de lier un complexe [Fe-S] et ne diffère d'IRP1 que par la présence de 73 acides aminés (aa) supplémentaires ; ce domaine serait responsable de la dégradation d'IRP2 [2] en présence de fer, une notion qui restait controversée. Récemment, deux approches complémentaires ont permis de remettre en cause le mécanisme de dégradation d'IRP2 précédemment décrit. Une équipe cherchant à caractériser l'ubiquitine ligase responsable de la dégradation d'IRP2 par un criblage utilisant des ARN interférents a identifié l'ubiquitine ligase E3 appelée FBXL5 [3]. Ces résultats convergent avec ceux d'une autre équipe qui cherchait à identifier les substrats de FBXL5 et a découvert que IRP2 était l'un d'entre eux [4]. Un point intéressant commun à ces deux études est que le domaine de

73 aa n'est pas nécessaire à la dégradation d'IRP2 par FBXL5. De plus, une protéine IRP1 ne pouvant former de complexe [Fe-S] est soumise aux mêmes mécanismes de dégradation. De plus, FBXL5 est capable de se lier au fer par son domaine hemerythrin (domaine capable de lier l'oxygène) et cette liaison au fer entraîne l'augmentation de sa demi-vie. L'identification de FBXL5 met donc définitivement fin à la controverse existante sur la nécessité du domaine de 73 aa dans la dégradation d'IRP2, et confirme que l'homéostasie du fer cellulaire est sous le contrôle d'une voie protéolytique qui couple la dégradation de IRP2 au taux intracellulaire du fer, orchestrée par la stabilité et l'activité de FBXL5. ♦

**Lydie Viatte**

Inserm U567, Université Paris Descartes  
CNRS UMR-S 8104

Institut Cochin

75014 Paris, France

[lydie.viatte@inserm.fr](mailto:lydie.viatte@inserm.fr)

<sup>1</sup> L'enzyme aconitase intervient dans le métabolisme du citrate qu'elle transforme en isocitrate, intermédiaire du cycle de Krebs.

## Détecter les mutations de l'EGFR pour mieux traiter le cancer du poumon

1. Rosell R, et al. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 958-67.

**> Des mutations de proto-oncogènes, essentiellement K-ras et le récepteur de l'EGF** (*epidermal growth factor receptor*) ou EGFR, sont observées dans environ 40 % des cancers du poumon, à l'exception de ceux à petites cellules. Ces mutations produisent une activation permanente de la tyrosine kinase présente dans ce récepteur, conférant ainsi une sensibilité de la tumeur aux inhibiteurs de cette enzyme, le gefitinib et l'erlotinib. Les seules études faites jusqu'à présent ayant été rétrospectives et ayant porté sur un nombre restreint de patients, essentiellement des japonais, Rosell et al. [1] ont voulu confirmer ces premiers résultats encourageants par une étude prospective, multicentrique, de 2 105 patients vivant en Espagne. Un dépistage systématique des mutations de EGFR fut entrepris dans des échantillons de tissu tumoral obtenus par biopsie avant tout traitement. Des mutations furent observées chez 350 patients, essentiellement des femmes (69,7%), des non fumeurs (66,6%) et ceux atteints d'un adénocarcinome (80,9%). Il s'agissait de délétions dans l'exon 19 de type delE746-A750 (62,2%) ou de substitutions de type L858R (37,8%). Les mêmes mutations avec la même distribution furent trouvées dans l'ADN circulant de 130 échantillons de sérum sur les 164 examinés. Parmi ces patients, 217 furent traités par l'erlotinib, dont 113 en première intention et 104 après d'autres traitements. Sur les 197 patients qui purent être suivis sur 1 à 42 mois (médiane de

14 mois), la réponse au traitement fut complète chez 24 d'entre eux et partielle chez 115, soit au total 70,6% de répondeurs. La maladie resta stable chez 38 et progressa chez 20. La médiane de survie sans progression de la tumeur fut de 14 mois et celle de la survie totale de 27 mois sans différence entre les patients traités en 1<sup>er</sup> intention et ceux traités en 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> intention, ce qui est meilleur que les résultats rapportés dans la littérature. La survie sans progression et la survie totale furent plus courtes chez les hommes, les sujets porteurs de la mutation L858R et ceux atteints d'adénocarcinome. On obtint une meilleure réponse entre 61 et 70 ans. Les antécédents de tabagisme n'influencèrent pas le pronostic. Ces résultats montrent que les cancers du poumon avec mutations de EGFR constituent une forme spéciale de fréquence non négligeable (16,6%) sauf dans les cancers à petites cellules. On doit les rechercher en priorité chez les femmes et les non fumeurs, mais idéalement chez tous les malades puisque leur découverte sera l'indication d'un traitement plus efficace que ceux prescrits habituellement. ♦

**Raymond Ardaillou**

[raymond.ardaillou@academie-medecine.fr](mailto:raymond.ardaillou@academie-medecine.fr)

