

■■■■ **La kinase FRAPpe le facteur HIF1 α .** Il est désormais bien établi que le facteur de transcription HIF1 α (*hypoxia inducible factor*) est induit dans toute situation pathophysiologique lors de laquelle la pression partielle en oxygène diminue. Jusqu'ici, les processus contrôlant HIF1 α avaient été décrits comme étant soit de nature transcriptionnelle, soit situés au niveau de la dégradation de la protéine (*m/s* 2001, n° 6-7, p. 792). Un groupe du Johns Hopkins de Baltimore vient de montrer que la synthèse de la protéine HIF1 α peut aussi être contrôlée [1]. Les auteurs ont utilisé des cellules exprimant HER2/neu/Erb-B2, un membre de la famille des récepteurs de l'EGF souvent surexprimé dans les carcinomes mammaires [2]. L'ajout d'héréguline, un facteur de type EGF qui provoque l'hétérodimérisation et active ce récepteur, entraîne la biosynthèse de la protéine HIF1 α . La voie de signalisation empruntée [1] est la voie des kinases PI3K, Akt, FRAP (*FKBP-rapamycin-associated protein*) (*m/s* 1998, n° 5, p. 600). Comment la kinase FRAP peut-elle alors agir sur la synthèse de HIF1 α ? Deux mécanismes semblent possibles : FRAP est connue pour inhiber par phosphorylation le co-facteur 4E-BP1, qui est lui-même un inhibiteur du facteur d'initiation de la traduction eIF-4E, ce qui conduit à une augmentation globale de la traduction. FRAP peut aussi phosphoryler et activer directement deux S6 kinases qui, en phosphorylant à leur tour la protéine ribosomique S6 [3], vont fortement favoriser la traduction des ARN messagers porteurs de queues poly-pyrimidiques à leur extrémité 5' non codante (5'-UTR). Or, le 5'-UTR du messenger de HIF1 α possède justement de telles structures. Ainsi, c'est par une augmentation de la synthèse de HIF1 α que le couple héréguline/HER2 semble augmenter la production du VEGF (*vascular endothelial growth factor*), une cible bien connue de ce facteur de transcription, et provoquer l'angiogenèse tumorale.

[1. Laughner E, *et al. Mol Cell Biol* 2001; 21: 3995-4004.]

[2. Bange J, *et al. Nat Med* 2001; 7: 548-52.]

[3. Volarevic S, *et al. Science* 2000; 288: 2045-7.]

■■■■ **La néphronectine, une nouvelle protéine de la matrice extracellulaire essentielle au développement rénal.** Au 10-11^e jour du développement embryonnaire, l'ébauche de l'uretère bourgeonne à partir du canal de Wolff, et infiltre le mésenchyme du métanéphros. Au contact du bourgeon urétéral, les cellules mésenchymateuses se condensent, s'épithélialisent et s'organisent en unités néphroniques fonctionnelles. La formation du rein est donc un excellent modèle d'étude de la transition mésenchyme-épithélium, et des signaux inductifs qu'elle met en jeu. Parmi ceux-ci, l'intégrine $\alpha 8\beta 1$: l'agnésie rénale bilatérale qu'entraîne l'inactivation de son gène atteste son rôle majeur. L'intégrine est exprimée par les cellules du mésenchyme mais uniquement lorsqu'elles entrent en contact avec le bourgeon urétéral. Elle est aussi exprimée dans le mésenchyme bordant le canal de Wolff et peut faciliter la croissance de l'uretère et sa migration vers le mésonéphros. Pour remplir ce rôle, encore faut-il un ligand à l'intégrine. Quatre sont déjà connus, la fibronectine, la vitronectine, la ténascine-C et l'ostéopontine, mais seule la distribution de l'ostéopontine est superposable à celle de $\alpha 8\beta 1$ dans le rein. Toutefois, son absence n'a aucun retentissement sur le développement du rein. Un article récent résout ce mystère en identifiant un cinquième ligand de l'intégrine, la néphronectine [1]. Isolée en utilisant comme appât une forme soluble de l'intégrine liée à la phosphatase alcaline, la néphronectine est une protéine sécrétée, qui contient un tripeptide RGD, 5 répétitions de type EGF et un domaine MAM. La distribution des deux protéines, $\alpha 8\beta 1$ et néphronectine, est exactement superposable : la néphronectine est

présente dans la matrice extracellulaire sécrétée par les cellules épithéliales urétérales, en regard de l'intégrine qui, elle, est exprimée à la surface des cellules mésenchymateuses. La néphronectine interagit probablement avec d'autres protéines de la matrice, dont la laminine 10, avec laquelle elle est co-localisée et dont l'absence entraîne aussi une agénésie des reins. On attend avec impatience le phénotype des souris invalidées pour le gène codant pour la néphronectine, ce d'autant que son expression n'est pas restreinte à l'ébauche rénale au cours du développement embryonnaire. Rappelons enfin l'importance de toute donnée nouvelle pouvant aider à mieux comprendre, et donc mieux traiter et prévenir, les anomalies congénitales rénales, qui sont présentes dans 0,5 % des grossesses.

[1. Brandenberger R, *et al. J Cell Biol* 2001; 154: 447-58.]

[2. Miner JH. *J Cell Biol* 2001; 154: 257-60.]

■■■■ **FGF23 et métabolisme du phosphate.** Nous avons décrit récemment dans nos colonnes la découverte d'un nouveau gène, le *FGF23*, qui appartient à la famille des *fibroblast growth factor*, et dont les mutations sont responsables d'une forme d'hypophosphatémie familiale (rachitisme vitamino-résistant) de transmission autosomique dominante (ADHR) (*m/s* 2001, n° 5, p. 657). Il avait alors été évoqué que le *FGF23* puisse être ce fameux facteur circulant, nommé phosphatonine, capable d'inhiber la réabsorption tubulaire rénale de phosphate et d'entraîner une hypophosphatémie si sa concentration circulante est trop élevée. Il est maintenant montré que le *FGF23* est fortement exprimé dans des tumeurs responsables d'ostéomalacie associées aussi à une inhibition de la réabsorption rénale du phosphate. De plus, l'implantation à des souris nude de cellules surexprimant le *FGF23* provoque une fuite rénale de phosphate

avec hypophosphatémie provoquant une symptomatologie semblable à celle des rachitismes vitamino-résistant [1]. Dans les cellules OK (une lignée cellulaire rénale), l'ajout de surnageant de cellules COS transfectées avec l'ADNc du FGF23 provoquerait une inhibition du transport des phosphates [2]. Un même effet est observé quand il s'agit du FGF-23(R179Q) qui contient une des mutations observées dans l'ADHR. La seule différence fonctionnelle qui semble exister entre la protéine native et la protéine mutée est la résistance de cette dernière au clivage protéolytique par une endopeptidase membranaire assez largement exprimée et nommée PHEX. Ceci est d'autant plus intéressant que des mutations inactivatrices de PHEX sont responsables d'une autre forme de rachitisme vitamino-résistant lié à l'X (XLH). Ainsi, en situation normale, la concentration de FGF23 serait contrôlée par sa dégradation. En revanche, des mutations, soit du FGF23 (dans l'ADHR), soit du PHEX (dans XLH), empêcheraient sa dégradation et provoqueraient ainsi une augmentation importante de sa concentration circulante. Un même effet est probable dans les tumeurs qui produisent de grande quantité de FGF23, saturant alors les capacités de dégradation.

[1. Shimada T, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6500-5.]

[2. Bowe AE, *et al. Biochem Biophys Res Commun* 2001; 284: 977-81.]

■■■■ **Le récepteur de l'EGF: nouveau facteur de transcription ? !**

C'est un article troublant sur le rôle potentiel du récepteur à l'EGF (EGFR) comme facteur de transcription que publie *Nature Cell Biology* [1]. Les auteurs montrent d'abord que EGFR est détecté dans le noyau des cellules de tissus dont l'activité proliférative est importante. On n'est pas sûr cependant qu'il s'agisse de la translocation nucléaire d'un récepteur membranaire dans la mesure où on ne peut

pas exclure une voie de migration plus directe depuis le réticulum. Il existe bien en revanche dans la partie carboxy-terminale de EGFR un domaine de transactivation, tout au moins si on se fonde sur la mesure *in vitro* d'une activité transactivatrice (activité CAT) lorsque ce domaine est associé à des sites GAL4 de fixation à l'ADN. La même équipe caractérise ensuite des sites de fixation à l'ADN pour l'EGFR par la méthode élégante du CASTing (*cyclic amplification and selected targets*) qui amplifie par PCR des séquences d'ADN reconnues par le complexe activé de l'EGFR après son immunoprécipitation. Ces sites, placés en amont d'un promoteur minimal, sont activables *in vitro* après addition du ligand EGF mais seulement dans les cellules qui surexpriment l'EGFR. Des répétitions en tandem de ces sites existent dans le promoteur de la cycline D1, et l'addition d'EGF active des cellules transduites avec un promoteur minimal du gène de la cycline D1 comprenant ces sites, ce qui n'est plus le cas lorsqu'on mute le promoteur au niveau des sites en question. Enfin, la cerise sur le gâteau est la démonstration que, après immunoprécipitation sélective de l'EGFR lié à la chromatine, une amplification par PCR identifie que c'est le promoteur de la cycline D1 qui fixe le complexe EGF-EGFR dans le noyau. Plusieurs récepteurs transmembranaires avaient déjà été retrouvés dans le noyau, dont celui du récepteur à l'EGF [2], mais c'est la première fois qu'une activité nucléaire transactivatrice lui est assez clairement attribuée, même si il est impossible d'exclure tout rôle d'un possible autre partenaire nucléaire du complexe EGF-EGFR. La signification physiologique de cette observation n'est pas claire car le travail a été réalisé avec des cellules qui expriment un très grand nombre de récepteurs comme la lignée A431 qui en exprime tant (jusqu'à 2 millions par cellule) que l'addition d'EGF est inhibitrice [3] et l'internalisation de l'EGFR perturbée [4].

Il est difficile d'évaluer la proportion de molécules EGFR qui agissent dans le noyau et leur véritable impact *in vivo*. Néanmoins, ce résultat étonnant nous suggère un grand niveau de plasticité pour les voies de signalisation et peut aussi nous inciter à nous affranchir des dogmes indéboulonnables.

[1. Lin SY, *et al. Nat Cell Biol* 2001; 3: 802-8.]

[2. Lipponen P, *et al. Br J Cancer* 1994; 69: 1120-5.]

[3. Gill GN, *et al. J Cell Biochem* 1982; 19: 249-57.]

[4. Wiley HS, *et al. J Cell Biol* 1988; 107: 801-10.]