

## RÉFÉRENCES

1. Rivolta C, Sharon D, DeAngelis MM, Dryja TP. Retinitis pigmentosa and allied diseases: numerous diseases, genes, and inheritance patterns. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 1219-27.
2. Carter-Dawson LD, La Vail MM, Sidman RL. Differential effect of the rd mutation on rods and cones in the mouse retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978; 17: 489-98.
3. Mohand-Saïd S, Hicks D, Lèveillard T, et al. Selective transplantation of rods delays cone loss in a retinitis pigmentosa model. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 807-11.
4. Mohand-Saïd S, Deudon-Combe A, Hicks D, et al. Normal retina releases a diffusible factor stimulating cone survival in the retinal degeneration mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 8357-62.
5. Sahel JA., Mohand-Saïd S, Lèveillard T, et al. Rod-cone interdependence: Implications for therapy of photoreceptor cell diseases. *Prog Brain Res* 2001; 131: 649-61.
6. Fintz AC, Audo I, Hicks D, et al. Partial characterization of retina-derived cone neuroprotection in two culture models of photoreceptor degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 818-25.
7. Lèveillard T, Mohand-Saïd S, Fintz AC, et al. The search for rod-dependent cone viability factors, secreted factors promoting cone viability. *Novartis Found Symp* 2004; 255: 117-27.
8. Lèveillard T, Mohand-Saïd S, Lorentz O, et al. Identification and characterization of rod-derived cone viability factor. *Nat Genet* 2004; 36: 755-9.
9. Adler R, Hatlee M. Plasticity and differentiation of embryonic retinal cells after terminal mitosis. *Science* 1989; 243: 391-3.
10. Arner ES, Holmgren A. Physiological functions of thioredoxin and thioredoxin reductase. *Eur J Biochem* 2000; 267: 6102-9.
11. Pekkari K, Avila-Carino J, Gurunath R, et al. Truncated thioredoxin (Trx80) exerts unique mitogenic cytokine effects via a mechanism independent of thiol oxido-reductase activity. *FEBS Lett* 2003; 539: 143-8.

## NOUVELLE

### Un nouveau rôle pour l'aquaporine 3

Gaëlle Bellemère, Otto Von Stetten, Thierry Oddos

Laboratoire de pharmacotoxicologie, Johnson & Johnson Consumer France, Campus de Maigremont, 27100 Val-de-Reuil, France. [GBelleme@jacfr.JNJ.com](mailto:GBelleme@jacfr.JNJ.com)

> Depuis la découverte de l'aquaporine 1 par l'équipe de P. Agre [1], récompensée par le Prix Nobel de chimie en 2003, plus de 200 aquaporines ont été identifiées dans le monde vivant, dont 11 chez les mammifères [2]. Les aquaporines sont constituées de six domaines transmembranaires qui délimitent un canal central présentant une structure typique en sablier [3]. La perméabilité de ce canal permet de distinguer deux grands groupes d'aquaporines: les aquaporines dites «classiques», perméables à l'eau *stricto sensu*, et les aquaglycéroporines, perméables à l'eau, au glycérol ainsi qu'à d'autres solutés de petite taille [4]. Localisées dans de nombreux épithéliums, les aquaporines contribuent essentiellement aux mécanismes d'absorption/excrétion de l'eau et participent à son homéostasie. À titre d'exemple, citons l'aquaporine 2, impliquée dans l'absorption rénale de l'eau et dont les mutations sont à l'origine de 10 % des diabètes néphrogéniques insi-

pides héréditaires [5]. Cependant, des études récentes indiquent que les aquaporines ne seraient pas cantonnées au seul rôle de «passeuses d'eau» des cellules.

L'aquaporine 3 est une aquaglycéroporine présente dans les couches basales des épithéliums de nombreux organes tels que le rein, le poumon ou l'intestin [2]. Dans la peau, l'aquaporine 3 est localisée dans les kératinocytes [6]. Les souris dont le gène de l'aquaporine 3 a été invalidé présentent une perte d'élasticité de l'épiderme, une altération de la barrière cutanée ainsi qu'une diminution de la quantité d'eau contenue dans le *stratum corneum* à l'origine d'une sécheresse prononcée de la peau [7]. L'ensemble de ces observations plaide en faveur d'un rôle de l'aquaporine 3 dans l'homéostasie hydrique de l'épiderme. Cependant, une étude menée par X. Zheng et W. Bollinger-Bollag suggère que l'aquaporine 3, par sa perméabilité au glycérol et en interagissant avec la phospholipase D, pourrait

également intervenir dans les mécanismes de prolifération et de différenciation des kératinocytes [8].

Les auteurs ont démontré, dans des kératinocytes en culture, que l'aquaporine 3 est détectée dans des fractions enrichies en cavéoline 1. Les cavéoles sont impliquées dans la signalisation cellulaire. En particulier, elles contribuent à la régulation de la NO synthase endothéliale et jouent un rôle dans la signalisation calcique [9]. La localisation de l'aquaporine 3 dans les cavéoles permet donc d'envisager une contribution éventuelle de ce canal à certains mécanismes de transduction du signal. À l'appui de cette hypothèse, les auteurs montrent que l'aquaporine 3 coprécipite avec la phospholipase D2, et ce même en présence de détergent, ce qui suggère l'existence d'une interaction protéique directe entre les deux protéines dans les cavéoles. La phospholipase D2 hydrolyse la phosphatidylcholine et engendre l'acide phosphatidique et la choline. En pré-



sence de glycérol, l'hydrolyse de la phosphatidylcholine par la phospholipase D2 conduit à la formation de phosphatidylglycérol. Or, le phosphatidylglycérol est un activateur de certaines isoformes de la protéine kinase C (PKC), dont certaines interviennent dans la régulation du cycle cellulaire [10]. En particulier, dans l'épiderme, l'activation de la PKC $\alpha$  induit l'expression de protéines spécifiques des couches basales de l'épiderme telles que la filaggrine et la lorïcine et contrôle la prolifération des kératinocytes [11]. À l'inverse, l'activation de la PKC $\theta$  induit l'expression de protéines spécifiques des couches supérieures de l'épiderme, telles que l'involucrine et la transglutaminase, indiquant un rôle de cette kinase dans l'arrêt de la prolifération et la différenciation des kératinocytes [11]. L'aquaporine 3, en établissant un couplage fonctionnel avec la phospholipase D2, pourrait faciliter la formation de phosphatidylglycérol et être impliquée dans la prolifération ou la différenciation des kératinocytes de l'épiderme (Figure 1). Afin de confirmer cette hypothèse, X. Zheng et W. Bollinger-Bollag ont étudié les variations de l'expression et de l'activité biologique de l'aquaporine 3 au cours de la différenciation des kératinocytes.

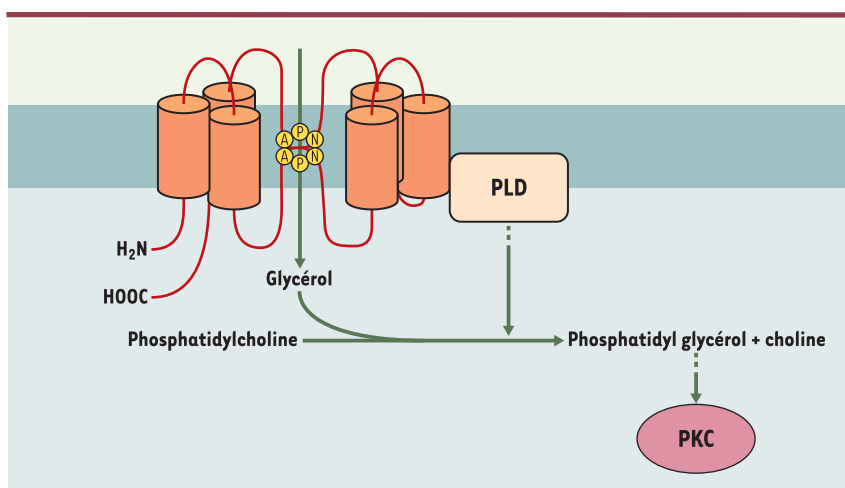
La différenciation des kératinocytes est placée sous le contrôle de plusieurs messagers dont les ions  $Ca^{2+}$  et la 1,25-dihydroxyvitamine D3. Ainsi, l'application de ces deux médiateurs sur des kératinocytes en culture entraîne une diminution très importante de l'expression de l'aquaporine 3 (à l'échelle de l'ARNm et de la protéine) alors que les concentrations de phospholipase D2 demeurent inchangées. Ces résultats sont en accord avec des travaux antérieurs démontrant que l'aquaporine 3 est exprimée principalement par les cellules des couches basales (prolifératives) de l'épiderme, et non par les cellules différenciées des couches supérieures [10]. Il est important de noter que certaines protéines de la famille de p53, telles que p63, sont exprimées exclusivement par les kératinocytes en phase proliférative [11]. Or, la séquence promotrice du gène codant pour l'aquaporine 3 présente des sites de liaison aux protéines de la famille de p53. Ces données suggèrent que la transcription du gène codant pour l'aquaporine 3 pourrait être contrôlée par p63. Par ailleurs, les auteurs ont démontré que l'application de  $Ca^{2+}$  ou de 1,25-dihydroxyvitamine D3 provoque une diminution de la capture de glycérol par les kératinocytes en culture, démontrant

ainsi que la répression de l'expression de l'aquaporine 3 provoque une diminution de son activité de transport du glycérol. L'ensemble de ces travaux a permis de mettre en lumière un rôle inattendu de l'aquaporine 3 dans les mécanismes de la prolifération et de la différenciation des kératinocytes. En interagissant avec la phospholipase D2 dans les cavéoles, l'aquaporine 3 facilite la formation de phosphatidylglycérol, un activateur de plusieurs isoformes de la PKC qui interviennent dans la prolifération et la différenciation des kératinocytes. De plus, de façon rétroactive, la différenciation des kératinocytes provoque une diminution de l'expression du gène codant pour l'aquaporine 3, accompagnée d'une diminution de son activité de transport du glycérol. Ce mécanisme pourrait permettre une régulation fine de l'activité de la phospholipase D2, une diminution de la formation de phosphatidylglycérol et une modulation de l'activité des PKC. Ces données confortent l'hypothèse d'une fonction spécifique supplémentaire de l'aquaporine 3 dans l'épiderme, éloignée du rôle de transporteur d'eau dans lequel elle a été cantonnée jusqu'à présent. ♦

### A new role for aquaporin 3

### RÉFÉRENCES

- Denker BM, Smith BL, Kuhadja FP, et al. Identification, purification and partial characterization of a novel Mr 28,000 integral membrane protein from erythrocytes and renal tubules. *J Biol Chem* 1998; 263: 15634-42.
- Takata K, Matsuzaki T, Tajika Y. Aquaporins: water channel proteins of the cell membrane. *Prog Histochem Cytochem* 2004; 39: 1-83.
- Walz T, Hirai T, Murata K, et al. The three-dimensional structure of aquaporin-1. *Nature* 1997; 387: 624-7.
- Ishibashi K, Sasaki S, Fushimi K, et al. Molecular cloning and expression of a member of the aquaporin family with permeability to glycerol and urea in addition to water expressed at the basolateral membrane of kidney collecting duct cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 6269-73.
- Deen PM, Verdijk MA, Knoers NV, et al. Requirement of human renal water channel aquaporin-2 for vasopressin-dependent concentration of urine. *Science* 1994; 264: 92-5.
- Sougrat R, Morand M, Gondran C, et al. Functional expression of AQP3 in human skin epidermis and reconstructed epidermis. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 678-85.



**Figure 1. Interaction fonctionnelle entre l'aquaporine 3 et la phospholipase D.** La perméabilité de l'aquaporine 3 au glycérol facilite la formation du phosphatidylglycérol, catalysée par la phospholipase D (PLD). Le phosphatidylglycérol est un activateur de protéine kinases C (PKC) dont certaines isoformes modulent la prolifération et la différenciation des kératinocytes.

7. Hara M, Ma T, Verkman AS. Selectively reduced glycerol in skin of aquaporin-3-deficient mice may account for impaired skin hydration, elasticity, and barrier recovery. *J Biol Chem* 2002; 277: 46616-21.
8. Zheng X, Bollinger Bollag W. Aquaporin 3 colocalizes with phospholipase d2 in caveolin-rich membrane microdomains and is downregulated upon keratinocyte differentiation. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 1487-95.
9. van Deurs B, Roepstorff K, Hommelgaard AM, et al. Caveolae: anchored, multifunctional platforms in the lipid ocean. *Trends Cell Biol* 2003; 13: 92-100.
10. Murray NR, Fields AP. Phosphatidylglycerol is a physiologic activator of nuclear protein kinase C. *J Biol Chem* 1998; 273: 11514-20.
11. Denning MF. Epidermal keratinocytes: regulation of multiple cell phenotypes by multiple protein kinase C isoforms. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36: 1141-6.
12. Nielsen S, King LS, Christensen BM, et al. Aquaporins in complex tissues. II. Subcellular distribution in respiratory and glandular tissues of rat. *Am J Physiol* 1997; 273: 1549-61.
13. Parsa R, Yang A, McKeon F, et al. Association of p63 with proliferative potential in normal and neoplastic human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 1099-105.

## NOUVELLE

### Dépistage IRM du cancer du sein chez les femmes à haut risque : une avancée dans le dépistage ?

Martine Meunier, Dominique Stoppa-Lyonnet

> Cinq pour cent des cas de cancer du sein sont liés à une prédisposition génétique majeure. Les mutations constitutionnelles des gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont à l'origine de 65% des cas de prédisposition [1]. On estime qu'une femme sur 400 dans la population est porteuse d'une mutation de l'un ou de l'autre de ces gènes [2]. Leur risque de cancer du sein cumulé à l'âge de 70 ans est de l'ordre de 65% et 45% en cas de mutation de respectivement, *BRCA1* et *BRCA2*. À 50 ans, il est déjà de 38% et 16% [3], soit entre 8 et 20 fois supérieur à celui des femmes de la population générale auxquelles on propose de participer au dépistage organisé. Du fait de l'augmentation significative du risque dès 30 ans, la prise en charge des femmes à haut risque doit débuter à cet âge, voire dès 25 ans lorsqu'un premier cas est survenu dans une famille avant l'âge de 30 ans. Aujourd'hui, en l'absence de chimio-prévention et à l'alternative d'une chirurgie prophylactique mutilante et irréversible, seule la surveillance mammaire peut se discuter. La densité mammaire visible sur les clichés mammographiques est fonction de l'âge: les seins des femmes jeunes sont plus denses, ce qui a pour conséquence une

sensibilité de dépistage moindre de la mammographie. En 1998 et lors de sa mise à jour en 2004, un rapport d'expert a recommandé de réaliser un examen clinique tous les six mois, une mammographie annuelle dès l'âge 30 ans, généralement couplée à une échographie [4, 5]. Néanmoins, plusieurs études ont montré que, malgré cette surveillance, il y avait jusqu'à 50% de cancers d'intervalle, c'est-à-dire des cancers détectés cliniquement par une masse palpable entre deux mammographies [6-8] (on attendrait que le diagnostic soit fait par la mammographie au stade infraclinique). Ces mauvaises performances diagnostiques ont conduit certains à compléter le bilan annuel par une imagerie par résonance magnétique (IRM). Depuis une dizaine d'années, l'IRM s'est imposée dans le diagnostic des cancers du sein infiltrants. Elle peut être complétée par une injection intraveineuse de produit de contraste qui permet l'étude de la vascularisation du tissu mammaire et de la néovascularisation associée aux cancers. Si cet examen complémentaire est utilisé en pratique courante pour documenter une anomalie radiologique

d'aspect complexe, son interprétation peut être difficile et son utilisation dans le cadre du dépistage n'a jamais été validée. En effet, devant une prise de contraste, parfois de très petite taille, il est nécessaire de distinguer une lésion maligne d'une lésion bénigne (fibroadénome, mastose fibrokystique) et d'une image qui correspond à une structure anatomique (petit ganglion intramammaire, vaisseau). Par ailleurs, les critères d'interprétation n'ont pas encore été validés sur de grandes séries. En conséquence, la spécificité de l'IRM, c'est-à-dire sa capacité de classer comme bénignes des lésions effectivement bénignes, est faible. Deux études récentes ont examiné l'apport de l'IRM chez les femmes à haut risque de cancer du sein, défini par la présence d'une mutation de *BRCA1/2* [9, 10]. La sensibilité de l'IRM apparaît très supérieure à celle de la mammographie et de l'échographie (Tableau 1): la taille moyenne des tumeurs détectées par IRM est plus petite. Ces résultats doivent être considérés cependant avec prudence. En effet, dans l'étude de E. Warner, avec une sensibilité de l'IRM à 77%, 5 cancers sur 22 n'ont pas été identifiés: un cas de cancer d'intervalle à 7 mois du bilan d'imagerie, deux cancers visibles par la mammographie seule et deux autres par l'échographie seule.

M. Meunier: Service de Radiologie. D. Stoppa-Lyonnet: Service de Génétique. Institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75248 Paris Cedex 05, France.  
[martine.meunier@curie.net](mailto:martine.meunier@curie.net)  
[dominique.stoppa-lyonnet@curie.net](mailto:dominique.stoppa-lyonnet@curie.net)