

La poly(ADP-ribosyl)ation est une modification post-traductionnelle de protéines effectuée par les poly(ADP-ribose) polymérases (PARPs). En réponse aux agents génotoxiques, PARP-1 détecte les cassures dans l'ADN et, par la synthèse de poly(ADP-ribose), favorise la restauration de l'intégrité génomique en activant un système de réparation des cassures simple-brin et des bases endommagées. Récemment, l'activité de PARP-1 a été montrée comme étant essentielle à la transcription de certains gènes, faisant de cette protéine, un facteur essentiel au maintien de l'intégrité du génome et à son expression.

La poly(ADP-ribosylation) est un mécanisme réversible, finement régulé par la poly(ADP-ribose) glycohydrolase (PARG) qui élimine les ADP-riboses sur les cibles protéiques des PARPs. Moins étudiée que PARP-1, la PARG reste encore bien énigmatique quant à son mode d'action dans les processus cellulaires mettant en jeu la poly(ADP-ribosyl)ation.

Dans un article paraissant dans la revue *Molecular Cell*¹, les équipes de Frédéric Coin (IGBMC, Illkirch) et Valérie Schreiber (IREBS, Illkirch) ont démontré que la PARG était un coactivateur transcriptionnel impliqué dans l'expression des gènes sous la dépendance du récepteur à l'acide rétinoïque, un dérivé de la Vitamine A. Les auteurs démontrent que la PARP-1 et la PARG ont des effets antagonistes sur la protéine KDM4D, une histone déméthylase impliquée dans la décompaction de la chromatine et l'expression des gènes. Vu l'engouement actuel porté aux inhibiteurs de PARP et de PARG dans le traitement de certains cancers, il est indispensable de connaître précisément non seulement les fonctions et modes d'action de ces cibles thérapeutiques prometteuses, mais également les conséquences de leur invalidation.

Cette étude est la première à démontrer le mécanisme d'action de la PARG dans la régulation de l'expression de gènes.

¹ : Poly (ADP-Ribose) Glycohydrolase Regulates Retinoic Acid Receptor-Mediated Gene Expression
Nicolas Le May, Izarn Ittis, Jean-Christophe Ame, Alexander Zhovmer, Denis Biard, Jean-Marc Egly, Valérie Schreiber, and Frédéric Coin

Molecular Cell (2012) **48** : 1-14

<http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2012.09.021>