

Une mutation dominante de l'échangeur anionique érythrocytaire (bande 3) associée à l'acidose tubulaire rénale familiale distale

L'essentiel de la charge acide issue du métabolisme général est éliminée par les poumons sous forme de CO_2 . Cependant, une petite partie de cette charge (40-70 milliéquivalents d'ions H^+ par jour) doit impérativement être éliminée par le rein. L'altération de la sécrétion des protons est à la base de l'acidose tubulaire rénale familiale distale (RTA) ; mise en évidence par l'incapacité d'acidifier l'urine en réponse à une charge acide, elle est caractérisée par une acidose métabolique accompagnée fréquemment de calculs uréteraux, d'hypokaliémie, de néphrocalcinose et d'anomalies osseuses.

L'élimination acide est assurée essentiellement par les cellules intercalaires α , très richement représentées dans l'épithélium des tubes collecteurs. Le système d'excrétion des ions H^+ par ces cellules comporte trois éléments : une activité anhydrase carbonique élevée dans le cytoplasme, des H^+ -ATPases sur leur membrane apicale pour sécréter les ions H^+ dans la lumière du tubule urinaire, un échangeur $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ sur leur face basolatérale (figure 1) [1]. Plusieurs conditions doivent être évoquées qui peuvent conduire à une acidose d'origine tubulaire rénale : un défaut fonctionnel de l'anhydrase carbonique (CAII), de la H^+ -ATPase (ou d'un échangeur $\text{H}^+\text{-K}^+$), une augmentation de la perméabilité de la membrane apicale aux ions H^+ qui entraînerait une rétrodiffusion et ne permettrait pas l'établissement d'un gradient, un défaut de l'échangeur $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ qui réabsorbe dans le sang le tampon HCO_3^- . Cet échangeur est l'isoforme rénale de l'échangeur anionique du globule rouge, connu sous le nom de bande 3 (d'électrophorèse).

Les acidoses tubulaires distales

Les anomalies de la CAII ont été les premières connues [2] et un modèle murin établi dès 1988 [3]. Ces maladies autosomiques récessives s'accompagnent de la perte des cellules intercalaires [4]. On n'a encore jamais mis en évidence de mutation dans l'un des multiples gènes codant pour les sous-unités de l' H^+ -ATPase des cellules intercalaires chez les malades RTA. En revanche, la forme la plus commune d'acidose tubulaire distale est associée au syndrome de Sjögren, une maladie systémique auto-immune généralisée avec hypergammaglobulinémie, dans laquelle on n'a pas pu visualiser par marquage l' H^+ -ATPase dans les cellules intercalaires, non plus que la bande 3 [5]. Restait à tester le rôle de l'échangeur anionique dans la survenue de la maladie, guidé en cela par le rapport d'une acidose métabolique chez les veaux dépourvus de protéine bande 3 [6]. C'est ce qu'ont fait l'équipe de Tanner (Bristol, GB) [7] et celle de Jarolim (Boston MA, USA et Prague, République Tchèque) et Alper (Boston) [8].

Des mutations dans l'échangeur anionique

Le gène *AE1* (*anion exchanger 1*) code pour deux protéines situées l'une dans le rein, l'autre dans le globule rouge ; l'isoforme rénale a un domaine cytoplasmique raccourci par rapport à l'isoforme érythrocytaire, dépourvu des séquences codées par les trois premiers exons du gène. Le reste de la séquence est commun aux deux protéines, en particulier le domaine transmembranaire effecteur de l'échange anionique. Un promoteur qui donne naissance aux trans-

crits rénaux a été décrit dans le troisième intron de *AE1*.

Quatre familles des îles Britanniques, comportant 19 sujets atteints d'acidose tubulaire distale dominante [7], et trois familles (américaines?) [8] ont été étudiées, chez lesquelles une anomalie a été recherchée dans le gène *AE1*. La même anomalie a été trouvée dans six des sept familles, entraînant la substitution en position 589 de la protéine d'une histidine à une arginine ; dans la 7^e famille, une phénylalanine se substitue à une sérine en position 613. La première mutation touche un acide aminé très conservé dans les protéines de la

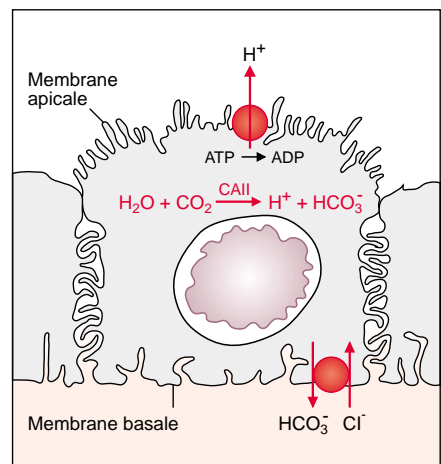


Figure 1. Mécanisme d'acidification lumineuse dans le tubule collecteur rénal par les cellules intercalaires α . L'anhydrase carbonique de type II (CAII), une enzyme cytoplasmique, catalyse l'hydratation du CO_2 , produisant ainsi les ions H^+ et HCO_3^- . La pompe à protons, H^+ -ATPase, située dans la membrane apicale sécrète les ions H^+ , tandis que l'échangeur basolatéral $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ réabsorbe dans le sang les ions HCO_3^- .

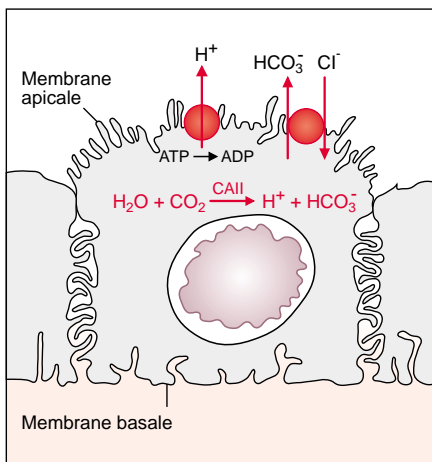


Figure 2. **Mécanisme physiopathologique proposé par Tanner [7] pour l'acidose tubulaire rénale familiale distale.** Les mutations observées dans l'échangeur $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ seraient responsables d'un défaut de son ciblage; la protéine s'insérerait au pôle apical de la cellule; les ions bicarbonate tamponneraient les ions H^+ dans l'urine au lieu de les tamponner dans le sang.

famille AE, situé sur la boucle cytoplasmique qui joint les 6^e et 7^e hélices transmembranaires de la protéine qui en compte sans doute 14 [9]. La mutation trouvée dans la 7^e famille se trouve au milieu de la 7^e hélice.

Quelles en sont les conséquences sur l'échange anionique? Peu importantes: une diminution de 25% de l'échange de sulfate à travers la membrane des globules rouges des sujets R589H malgré un nombre normal de copies de protéine bande 3 par globule rouge; une augmentation apparente de l'affinité du transporteur pour le sulfate, mais une V_{max} normale. Dans la famille S613F, la vitesse d'échange du sulfate par les globules rouges est très accélérée ($\times 2,6$), mais

la vitesse d'échange d'un ion monovalent, I^- , est normale. Enfin, l'expression dans l'ovocyte de xénope de l'ADNc rénal muté entraîne une capacité d'échange anionique très proche de la normale. Ce n'est donc vraisemblablement pas dans ces propriétés cinétiques qu'il faut rechercher la raison du trouble profond, de transmission héréditaire dominante, dans l'excrétion des protons. L'effet dominant des mutations pourrait s'expliquer si la protéine mutante, formant un dimère dans la membrane, créait un *shunt* ionique qui dissipe le gradient ionique nécessaire au transport.

Une physiopathologie spéculative

Une explication, très spéculative, est proposée par l'équipe de Tanner [7] qui résiderait dans la glycosylation de cette protéine anormale: chez les sujets affectés, on note une augmentation de la taille moyenne de la chaîne de N-glycane contenant une poly N-acétyl-lactosamine. Cet allongement de la chaîne d'oligosaccharide refléterait une anomalie dans la biosynthèse et le traitement de la chaîne de glycane, et pourrait entraîner une erreur de ciblage de la protéine, vers le pôle apical au lieu du pôle baso-latéral (figure 2). Alors le flux sortant de bicarbonate tamponnerait les ions H^+ sécrétés, et le bilan serait nul. Cette hypothèse est confortée par l'observation de la conversion physiologique des cellules intercalaires α , sécrétrices d'acide, en cellules intercalaires β , sécrétrices de bicarbonate dans le tube urinaire: l'échangeur $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ devient apical et la H^+ -ATPase basolatérale [10].

E.B.

1. Breton S, Smith P, Brown D. Présence de cellules acidifiantes dans l'épididyme et le canal déférent: implication de la pompe à protons, H^+ -ATPase. *Med Sci* 1997; 13: 57-61.

2. Sly WS, Hewett-Emmett D, Whyte MP, Yu YSL, Tashian RE. Carbonic anhydrase II deficiency identified as the primary defect in the autosomal recessive syndrome of osteopetrosis with renal tubular acidosis and cerebral calcification. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 2752-6.

3. Lewis SE, Erickson RP, Barnett LB, Venta PJ, Tashian RE. N-ethyl-N-nitrosourea-induced null mutation at the mouse Car2 locus: an animal model for human carbonic anhydrase deficiency syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 1962-6.

4. Breton S, Alper SL, Gluck SL, Sly WS, Barker JE, Brown D. Depletion of intercalated cells from collecting ducts of carbonic anhydrase II-deficient (CAR2 null) mice. *Am J Physiol* 1995; 269: F761-74.

5. Cohen EP, Bastani B, Cohen MR, Kolner S, Hemken P, Gluck SL. Absence of H^+ -ATPase in cortical collecting tubules of a patient with Sjogren's syndrome and distal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 264-71.

6. Inaba M, Yawata A, Koshino I, Sato K, Takeuchi M, et al. Defective anion transport and marked spherocytosis with membrane instability caused by hereditary total deficiency of red cell band 3 in cattle due to a nonsense mutation. *J Clin Invest* 1996; 97: 1804-17.

7. Bruce LJ, Cope DL, Jones GK, Schofield AE, Burley M, Povey S, Unwin RJ, Wrong O, Tanner MJ. Familial distal renal tubular acidosis is associated with mutations in the red cell anion exchanger (Band 3, AE1) gene. *J Clin Invest* 1997; 100: 1693-707.

8. Jarolim P, Shayakul C, Prabakaran D, Jiang L, Stuart-Tiley A, et al. Autosomal dominant distal renal tubular acidosis is associated in three families with heterozygosity for the R586H mutation in AE1 (band 3) $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ exchanger. *J Biol Chem* 1998; 273: 6380-8.

9. Schofield AE, Martin PG, Spillet D, Tanner MJ. The structure of the human red blood cell anion exchanger (EPB3, AE1, band 3) gene. *Blood* 1994; 84: 2000-12.

10. Al-Awqati Q. Plasticity in epithelial polarity of renal intercalated cells: targeting of the H^+ -ATPase and band 3. *Am J Physiol* 1996; 270: C1571-80.



Prochaines réunions Deuxième conférence internationale sur HLA-G et E Printemps 2000 Paris, France

Organisateurs :

Edgardo D. Carosella, Jean Dausset
Hôpital Saint-Louis – Centre Hayem – CEA
1, avenue Claude-Vellefaux – 75475 Paris Cedex 10, France
Tél. : + 33 (1) 53 72 21 99 – Fax : + 33 (1) 48 03 19 60