

Canal sodium épithélial, perte rénale de sel et détresse respiratoire : de la souris à l'homme

Le pseudohypoaldostéronisme de type I (PHA I) est caractérisé par une perte rénale de sel survenant dès l'enfance, associée à une déshydratation, une hypotension, une hyperkaliémie et une acidose métabolique. Cette symptomatologie est typique de celle qu'entraîne une insuffisance en aldostérone. Cependant, dans le PHAI, la concentration en aldostérone est élevée, ce qui témoigne d'une réponse appropriée des glandes surrénales à la perte de sel, et suggère un défaut de réponse des tissus cibles de l'aldostérone. Plusieurs formes de PHAI, de caractéristiques cliniques et physiopathologiques différentes, ont été décrites. Les formes autosomiques dominantes et sporadiques ont une symptomatologie modérée qui disparaît à l'âge adulte. Elles ont été récemment attribuées à des mutations du gène codant pour le récepteur minéralocorticoïde [1]. Les formes autosomiques récessives, plus sévères, persistent souvent chez l'adulte, et sont secondaires à des mutations des gènes codant pour les différentes sous-unités du canal sodium épithélial (ENaC) [2] (*m/s* 1996, n° 6, p. 795).

La réabsorption électrogénique du sodium dans la partie distale du néphron joue un rôle clé dans l'homéostasie du sodium. ENaC est un canal très sélectif pour le sodium, localisé au pôle apical des cellules. Il permet le transport du sodium à partir de l'urine et représente l'étape limitante de la réabsorption du sodium, tandis que la pompe Na-K-ATPase, située sur le pôle basolatéral fournit la force électrogénique nécessaire à l'activité du canal. ENaC est également présent dans le côlon, les glandes salivaires et l'épithélium pulmonaire. On sait que l'aldostérone augmente la réabsorption du sodium

dans la partie distale du néphron et du côlon en stimulant l'activité de ENaC, même si les mécanismes moléculaires de son action ne sont pas encore bien connus. En revanche, dans les poumons, la réabsorption du sodium n'est pas contrôlée par l'aldostérone mais par les hormones glucocorticoïdes. Ce transport de sodium est très important à la naissance dans les phénomènes d'adaptation du nouveau-né à la vie aérienne. En effet, l'épithélium pulmonaire est sécrétoire pendant la vie fœtale et les alvéoles pulmonaires sont remplies de liquide. La réabsorption du sodium qui se met

en place dès la naissance est nécessaire à la résorption de ce liquide. ENaC est constitué de 3 sous-unités α , β , γ , assemblées sous forme de tétramère $\alpha\beta\alpha\gamma$ [3]. Chacune est constituée de deux domaines transmembranaires, le deuxième domaine étant précédé d'une région P responsable de la formation du pore de perméation (*figure 1*). Les trois sous-unités semblent impliquées dans la formation de ce pore situé sur la face extracellulaire du canal [4]. Cependant, la sous-unité α (α ENaC) paraît indispensable à l'assemblage des sous-unités ou à leur localisation sur

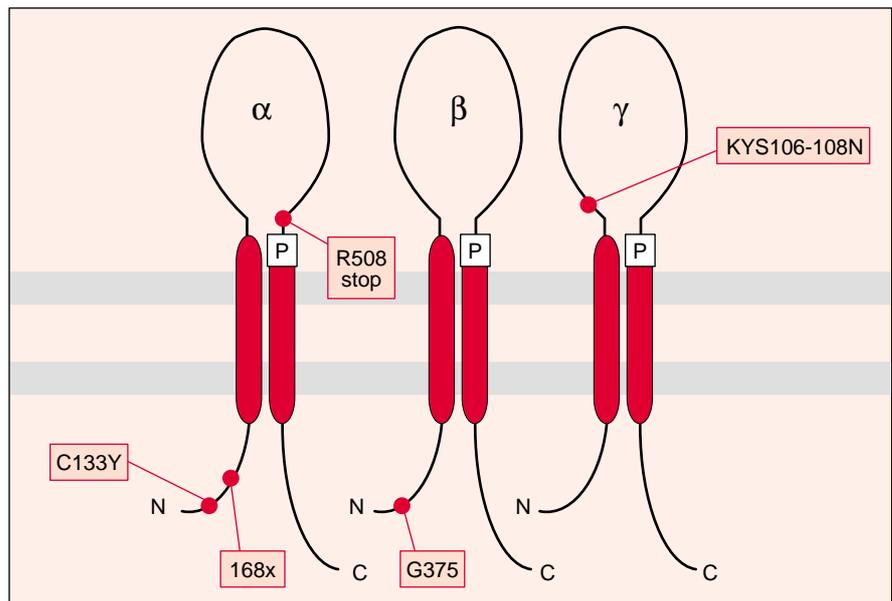


Figure 1. **Topologie membranaire des sous-unités α , β et γ du canal sodium épithélial.** La topologie membranaire des trois sous-unités est identique, avec deux domaines transmembranaires. Le deuxième domaine est précédé d'une région P responsable de la formation du pore de conductivité. Les différentes mutations identifiées chez les patients atteints de PHAI sont illustrées par un point rouge. La mutation $\alpha_{R508stop}$ aboutit à une protéine tronquée de son deuxième domaine transmembranaire et de la région P, la mutation α_{168x} à une protéine ne contenant plus que le domaine N-terminal cytosolique.

la membrane plasmique. En effet, les études *in vitro* ont montré que seuls les complexes contenant la sous-unité α (soit seule, soit associée à β ou γ) pouvaient former un canal fonctionnel [3], l'expression des trois sous-unités étant toutefois nécessaire à l'obtention d'un courant sodique d'amplitude maximal. Ce rôle fondamental de la sous-unité α a été confirmé par l'étude des conséquences de son invalidation génique chez la souris. Les souris mutantes meurent en effet, dès la naissance, de détresse respiratoire due à l'absence de transport du sodium par l'épithélium pulmonaire [5]. Chez ces souris invalidées, la transgénèse de la sous-unité α , qui ne semble restaurer que partiellement l'activité d'ENaC, prévient la détresse respiratoire et la mortalité néonatale, mais révèle secondairement un phénotype semblable à celui du PHA1 [6]. De même, l'inactivation des gènes codant pour les sous-unités β ou γ (la sous-unité α restant intacte) n'entraîne pas, chez les souris mutantes, de problèmes respiratoires bien qu'il existe un retard à l'élimination du liquide pulmonaire. Ces souris développent aussi, après leur naissance, un phénotype rénal de PHA1 plus ou moins sévère [7-9]. Il semble donc qu'une faible activité du canal soit suffisante pour assurer la réabsorption du sodium par l'épithélium pulmonaire, mais en revanche insuffisante au niveau du rein pour maintenir l'homéostasie du sodium.

L'étude des familles de patients atteints de la forme autosomique récessive de PHA1 a permis d'identifier les mutations sur les gènes des sous-unités α , β et γ de ENaC [2], mais aussi de mieux comprendre le fonctionnement de ce canal. Trois mutations de la sous-unité α ont été décrites, dont l'une, α (R508) ajoutant un codon stop, aboutit à une protéine tronquée, privée de son deuxième domaine transmembranaire et de sa région P (figure 1). On pouvait supposer que cette mutation abolirait complètement l'activité de ENaC dans tous les tissus où il est normalement exprimé, par absence de formation du pore de perméation, ou par défaut d'assemblage des sous-unités ou d'adressage vers la

membrane. Cependant, de façon surprenante, aucun patient porteur de cette mutation n'a de symptomatologie pulmonaire évidente à la naissance. Il semble donc exister, chez ces patients, une activité résiduelle du canal suffisante pour prévenir le développement d'un phénotype pulmonaire. Cette hypothèse a été confirmée récemment par des études d'expression hétérologue des sous-unités d'ENaC dans l'œuf de xénope [10]. La sous-unité α tronquée, α (R508), peut en effet s'assembler aux deux autres sous-unités pour former des canaux sodium fonctionnels. Cependant, l'apparition des canaux sur la membrane plasmique est retardée et, surtout, leur nombre est considérablement réduit, diminuant ainsi d'un facteur dix l'amplitude du courant sodique. Cette diminution du nombre de canaux exprimés à la membrane est due à une rétention des sous-unités dans les compartiments cytoplasmiques, ce qui confirme le rôle majeur de la sous-unité α dans l'assemblage des sous-unités et leur expression à la membrane. En revanche, lorsqu'un seul canal est étudié isolément, sa conductance n'est pas modifiée. Ce résultat était inattendu car la sous-unité α est tronquée de sa région permettant la formation du pore de perméation. Cela suggère que les deux autres sous-unités, β et γ seules, peuvent former ce pore. Une autre mutation, $\alpha_{168\text{fr}}$, conduit à la synthèse d'une sous-unité α constituée uniquement de son extrémité N-terminale (figure 1). Malgré une activité *in vitro* du canal cent fois plus faible que celle du canal ayant la mutation α (R508), le phénotype des patients porteurs de cette mutation n'est pas plus sévère. Un certain nombre de questions restent donc à résoudre comme celle de l'existence éventuelle de mécanismes protecteurs, spécifiquement exprimés chez l'homme, et susceptibles d'expliquer les différences de phénotype pulmonaire chez l'homme porteur de la mutation $\alpha_{168\text{fr}}$ et la souris invalidée pour le gène de la sous-unité α . De même, l'œuf de xénope, qui sert de modèle d'expression pour les études *in vitro*, pourrait ne pas exprimer certains facteurs modulant

spécifiquement l'activité du canal sodium dans le rein.

1. Geller DS, Rodriguez-Soriano J, Vallo Boado A, *et al.* Mutations in the mineralocorticoid receptor gene cause autosomal dominant pseudohypoaldosteronism type I. *Nat Genet* 1998; 19: 279-81.
2. Rossier BC. 1996 Homer Smith Award Lecture. Cum grano salis: the epithelial sodium channel and the control of blood pressure. *J Am Soc Nephrol* 1997; 6: 980-92.
3. Canessa CM, Schild L, Buell G, *et al.* Amiloride-sensitive epithelial Na⁺ channel is made of three homologous subunits. *Nature* 1994; 367: 463-7.
4. Schild L, Schneeberger E, Gautschi I, Firsov D. Identification of amino acid residues in the α , β , and γ subunits of the epithelial sodium channel (ENaC) involved in amiloride block and ion permeation. *J Gen Physiol* 1997; 109: 15-26.
5. Hummler E, Barker P, Gatzky J, *et al.* Early death due to defective neonatal lung liquid clearance in alpha-ENaC-deficient mice. *Nat Genet* 1996; 12: 325-8.
6. Hummler E, Barker P, Talbot C, *et al.* A mouse model for the renal salt-wasting syndrome pseudohypoaldosteronism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 11710-5.
7. McDonald FJ, Yang B, Hrstka RF, *et al.* Disruption of the beta subunit of the epithelial Na⁺ channel in mice: hyperkalemia and neonatal death associated with a pseudohypoaldosteronism phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 1727-31.
8. Pradervand S, Barker PM, Wang Q, *et al.* Salt restriction induces pseudohypoaldosteronism type 1 in mice expressing low levels of the beta-subunit of the amiloride-sensitive epithelial sodium channel. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 1732-7.
9. Barker PM, Nguyen MS, Gatzky JT, *et al.* Role of gammaENaC subunit in lung liquid clearance and electrolyte balance in newborn mice. Insights into perinatal adaptation and pseudohypoaldosteronism. *J Clin Invest* 1998; 102: 1634-40.
10. Bonny O, Chraïbi A, Löffing J, *et al.* Functional expression of a pseudohypoaldosteronism type I mutated epithelial Na⁺ channel lacking the pore-forming region of its alpha subunit. *J Clin Invest* 1999; 104: 967-74.

Maria-Christina Zennaro

Inserm U. 478, Faculté Xavier-Bichat, 16, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France.

Pascale Borensztein

Medecine/Sciences – Inserm U. 474, Maternité-Hôpital Port-Royal, 123, boulevard de Port-Royal, 75014 Paris, France.