

Les effets non vasculaires de l'endothéline

L'endothéline a été mise en évidence en 1988 dans un surnageant de culture de cellules endothéliales d'aorte. Très rapidement, il est apparu que l'action de ce peptide de 21 acides aminés n'était pas limitée à un effet vasoconstricteur de longue durée des tissus vasculaires. En fait, des récepteurs de l'endothéline ont été identifiés dans de nombreux autres tissus, et la présence de ces récepteurs a pu être corrélée à des effets biologiques variés. Ces données suggéraient que les cellules endothéliales vasculaires ne constituaient probablement pas la seule source d'endothéline. En accord avec ces observations, Yoshisawa *et al.* [1] ont détecté dans des cerveaux de rats et de porcs par immunohistochimie et dosage radioimmunologique la présence d'endothéline dans les neurones hypothalamiques des noyaux supra-optiques et paraventriculaires, ainsi que dans le tractus neuro-hypophysaire. Dans ces mêmes régions, l'expression d'ARN messagers codant pour l'endothéline suggère que ce peptide pourrait être synthétisé dans la neuro-hypophyse. Les études de Stojilkovic *et al.* [2] ont révélé que l'endothéline, en se liant à des récepteurs spécifiques dans les cellules d'adénohypophyse, provoque une augmentation du calcium intracellulaire qui conduit à une sécrétion des hormones gonadotropes (LH et FSH) comparable à celle produite par le GnRH. Il apparaîtrait donc que dans le cerveau, l'endothéline puisse jouer un rôle de neuropeptide et exercer au moins trois types d'actions sur le système hypothalamo-hypophysaire. D'une part, l'endothéline libérée de la neurohypophyse pourrait constituer l'une des sources d'endothéline circulante. D'autre part, les travaux de Schichiri *et al.* [3] indiquent que, dans l'hypo-

thalamus de rat, l'endothéline stimule le relargage d'arginine-vasopressine, suggérant que l'endothéline pourrait également moduler la sécrétion des hormones neurohypophysaires. Enfin, de même que la vasopressine module la sécrétion d'ACTH des cellules corticotropes de l'adénohypophyse, l'endothéline contribuerait au contrôle de la sécrétion des hormones gonadotropes.

Dans le foie, nous avons caractérisé des récepteurs spécifiques et de haute affinité de l'endothéline et montré que la présence de ces récepteurs était associée à une augmentation soutenue du taux de calcium intracellulaire dans l'hépatocyte, et à une activation de longue durée de la glycogénolyse hépatique [4]. Là encore, on peut se demander quelle est l'origine de l'endothéline se liant aux récepteurs hépatiques. Il est déjà admis que la stimulation du système réticulo-endothéliale hépatique par divers facteurs tels que le PAF (*platelet activating factor*), les esters de phorbol ou l'endotoxine conduit à la libération de PGD₂ (prostaglandine D₂), qui, en retour se lie à des récepteurs situés à la surface de l'hépatocyte et provoque l'activation de la glycogénolyse. On pourrait donc supposer que l'activation des cellules endothéliales hépatiques puisse également aboutir à la sécrétion d'endothéline.

Une autre propriété essentielle de l'endothéline est son action mitogène. Masaki *et al.* [5] et Simonson *et al.* [6] ont montré que la liaison de l'endothéline à des fibroblastes [5] et à des cellules mésangiales [6] aboutit à une augmentation de l'incorporation de thymidine tritiée dans l'ADN de ces cellules et, comme la plupart des mitogènes, conduit à l'induction de l'expression des proto-

oncogènes *c-fos* et *c-myc*, induction qui précède généralement la prolifération cellulaire. L'endothéline exerce son action mitogène comme les autres facteurs de croissance, en stimulant la protéine kinase C par l'intermédiaire de l'activation de la phospholipase C. Simonson *et al.* [6] ont également montré que l'endothéline, comme les autres facteurs de croissance provoque une stimulation de longue durée de l'échangeur Na⁺/H⁺, conduisant ainsi à une alcalinisation du pH cytosolique, étape initiale nécessaire à la prolifération cellulaire. La liste des effets non vasculaires de l'endothéline s'allonge chaque jour. Elle comprend également des effets cardiaques (action chronotrope et inotrope positive, stimulation de la sécrétion du facteur natriurétique), rénaux (inhibition de la sécrétion de rénine, blocage de l'effet antidiurétique de la vasopressine), des effets sur les glandes surrénales (stimulation de la sécrétion d'aldostérone dans des cellules de la zone glomérulaire), sur l'utérus et l'intestin (contraction du muscle lisse utérin et intestinal), etc. (pour une revue générale, [7]).

En conclusion, les effets non vasculaires de l'endothéline sont aujourd'hui clairement démontrés. Cependant, il reste encore dans la plupart des cas à déterminer l'origine de l'endothéline agissant sur les tissus cibles et les facteurs régulant sa production.

S.L.

m/s n° 1, vol. 7, janvier 91

Paralysies périodiques hyperkaliémiques et canal sodium musculaire

1. Yoshizawa T, Shinmi O, Giaid A, *et al.* Endothelin : a novel peptide in the posterior pituitary system. *Science* 1990 ; 247 : 462-4.
2. Stojilkovic SS, Merelli F, Iida T, Krstanovic LZ, Catt KJ. Endothelin stimulation of cytosolic calcium and gonadotropin secretion in anterior pituitary cells. *Science* 1990 ; 248 : 1663-6.
3. Schichiri M, Hirata Y, Kanno K, Ohta K, Emori T, Marumo F. Effect of endothelin-1 on release of arginine-vasopressin from perfused rat hypothalamus. *Biochem Biophys Res Commun* 1989 ; 163 : 1332-7.
4. Serradeil-Le Gal C, Jouneaux C, Sanchez-Bueno A, *et al.* Endothelin action in rat liver : Receptors, Free Ca²⁺ oscillations and activation of glycogenolysis. *J Clin Invest* 1991 ; in press.
5. Takuwa N, Takuwa Y, Yanagisawa M, Yamashita K, Masaki T. A novel vasoactive peptide endothelin stimulates mitogenesis through inositol lipid turnover in Swiss 3T3 fibroblasts. *J Biol Chem* 1989 ; 264 : 7856-61.
6. Simonson MS, Wann S, Mené P, *et al.* Endothelin stimulates phospholipase C, Na⁺/H⁺ exchange, *c-fos* expression, and mitogenesis in rat mesangial cells. *J Clin Invest* 1989 ; 83 : 708-12.
7. Yanagisawa M, Masaki T. Molecular biology and biochemistry of the endothelins. *Trends Pharmacol Sci* 1989 ; 10 : 374-8.

■■■■ BRÈVE ■■■■

■■■■ La prise en quantité excessive de vitamine A pendant la grossesse pourrait être à l'origine de rares anomalies chez le nouveau-né. Ce risque rapporté dans la revue *Toxicology* [1] est extrêmement faible mais a conduit cependant les autorités anglaises concernées à charger d'une enquête sur ce sujet le *Committee on Toxicity*. A la suite des conclusions de cet organisme, le département anglais de la santé invite les femmes enceintes à ne pas consommer de façon excessive de la vitamine A et en particulier à éviter la consommation régulière de foie. Dans cent grammes de cet abat on trouverait en effet de 4 à 12 fois la dose maximum recommandée pendant la grossesse. [1. Comparative assessment in the toxicology of vitamin A and retinoid acid in man. *Toxicology* 1989 ; 57 : 117.]

Les paralysies périodiques primitives sont des affections dominantes autosomiques qui s'accompagnent d'une anomalie du potassium sanguin, le plus souvent d'une élévation. La paralysie périodique hyperkaliémique (HYPP) débute en général avant dix ans et se manifeste par des accès de faiblesse musculaire, qui peuvent aboutir à une myopathie vacuolaire. Il en existe plusieurs formes, suivant que s'associe ou non une myotonie. On a pu montrer *in vitro* qu'une élévation légère de K⁺ extracellulaire déclenche dans le muscle atteint, et lui seul, un courant Na⁺ sensible à la tétrodoxine. Comme la sous-unité α du canal sodium suffit à former un canal sodium sensible à la tétrodoxine et dépendant du voltage, une équipe de Boston, MA (USA) (13 auteurs) a fait l'hypothèse que HYPP pourrait être lié génétiquement au locus de cette sous-unité du canal sodium [1]. Ils ont utilisé au départ des clones récemment isolés d'ADNc de rat [2], qui leur ont permis d'obtenir des clones humains correspondant à des domaines intracellulaires. L'un d'eux, long de 600 pb, est spécifique du gène de l'isoforme adulte du canal sodium musculaire. Des hybrides somatiques cellulaires ont permis de localiser le gène sur le bras long du chromosome 17, dont une carte détaillée a été récemment publiée [3]. Les auteurs ont identifié un polymorphisme de restriction à l'enzyme BglII, dont la position sur la carte a été précisée. De plus le gène est étroitement lié à celui de l'hormone de croissance GH1, situé en 17q22-q24 et pour lequel on connaît un site de restriction polymorphe à Hind I. A l'aide de ces deux marqueurs on a exploré une vaste famille atteinte de HYPP avec myotonie ; 42

sujets ont été examinés dont 24 malades. Le *lod score* était de 7, l'interprétation que la sous-unité α du canal sodium du muscle adulte est le siège de l'anomalie dans cette famille est vraisemblable.

Il reste évidemment beaucoup de chemin à parcourir. D'abord, élucider avec précision le mécanisme moléculaire de l'anomalie et établir ainsi des procédés de diagnostic de HYPP ; étendre l'étude à d'autres familles, du même type myotonique et des autres types, ainsi qu'aux formes hypokaliémiques ; une première indication, dans une famille de cette dernière forme, a été fournie par les auteurs eux-mêmes : ils ont trouvé un recombinant entre la maladie et le canal sodium, suggérant l'existence d'un locus séparé. Enfin, renforçant la notion de liaison étroite entre sous-unité α du canal sodium et hormone de croissance, ils rappellent qu'il y a un siècle, G. Clouzot avait rapporté l'observation d'une famille dans laquelle la paralysie périodique coségrégait avec une taille petite, soulignant l'hypothèse d'une lésion concomitante du gène de l'hormone de croissance.

J.-C.D.

1. Fontaine B, Khurana TS, Hoffman EP, *et al.* Hyperkaliemic periodic paralysis and the adult muscle sodium channel α -subunit gene. *Science* 1990 ; 250 : 1000-2.
2. Trimmer JA, Cooperman SS, Tomiko SA. Primary structure and functional expression of a mammalian skeletal muscle sodium channel. *Neuron* 1989 ; 3 : 33-49.
3. Haines JL, Ozelius LJ, McFarlane H, *et al.* A genetic linkage map of chromosome 17. *Genomics* 1990 ; 8 : 1-6.