

Compte rendu du Symposium international sur l'aldostérone

(Fontevraud, juin 1991)

Un Symposium international sur l'aldostérone, tenu en l'honneur du Pr I.-S. Edelman et financé par le laboratoire Searle France s'est déroulé en juin 1991 à l'abbaye de Fontevraud, sous les auspices de l'Inserm. Les participants, venant de laboratoires de valeur travaillant sur ce sujet, ont pu faire le point sur les avancées les plus récentes. Les recherches sur les effets et les mécanismes d'action de cette hormone font depuis 2 à 3 ans l'objet d'une accélération importante. Le clonage de l'ADNc codant pour le récepteur de l'aldostérone (récepteur minéralocorticoïde : RM), l'apparition d'outils nouveaux, comme des anticorps monoclonaux anti-idiotypiques dirigés contre le RM, la notion de mécanismes de spécificité tissulaire particuliers à ce système hormonal renouvellent les abords conceptuels et expérimentaux dans ce domaine.

Le récepteur : étapes précoces impliquées dans le mécanisme de traduction

La séquence du gène du RM a permis de mettre en évidence une homologie importante entre ce récepteur et les autres récepteurs des hormones stéroïdes. L'homologie est particulièrement marquée entre le RM et le récepteur glucocorticoïde (RG), au niveau du domaine de liaison à l'hormone (57 %), ce qui explique la liaison croisée de l'aldostérone et des glucocorticoïdes aux deux types de récepteurs (RM, RG). Connue depuis longtemps, cette réactivité croisée des deux hormones est une source de confusion dans la détermination des actions spécifiques de chacune d'elle.

L'utilisation de vecteurs d'expression

des gènes du RM et du RG et de constructions chimériques a permis d'aborder l'étude des étapes précoces de l'action de l'aldostérone. Il s'avère que la localisation nucléaire du récepteur, la liaison à l'ADN et la régulation de la transcription sont sous le contrôle du domaine de liaison du récepteur à l'hormone. Ces caractéristiques s'appliquent également au RG, ce qui suggère que le RM et le RG appartiennent à une sous-famille qui se distingue des autres récepteurs stéroïdiens. Il a été montré par ailleurs que le RM et le RG interagissent avec des séquences communes d'ADN. Cela n'est pas surprenant au vu de l'importante homologie des séquences des deux récepteurs au niveau du domaine de liaison à l'ADN (94 %). Une des questions qui se pose est de savoir si les deux récepteurs contrôlent de façon coordonnée les mêmes gènes, ou si chacun des récepteurs contrôle des gènes distincts.

Compte tenu de l'homologie du RM et du RG et de l'affinité équivalente des deux types d'hormones pour le RM *in vitro*, le mécanisme permettant à ces hormones d'induire des effets spécifiques reste à élucider. Plusieurs hypothèses sont proposées au niveau moléculaire. L'accent été mis sur le rôle de la protéine de choc thermique hsp90, associée au récepteur en l'absence d'hormone. Cette protéine serait nécessaire pour assurer au récepteur sa capacité à lier l'hormone et pourrait également jouer un rôle important dans le maintien du récepteur dans sa forme inactive.

Mécanismes de spécificité tissulaire de l'aldostérone

De nombreux travaux se sont intéressés récemment à l'existence d'un

mécanisme cellulaire assurant la spécificité tissulaire de l'action de l'aldostérone. Il a été suggéré que les cellules sensibles à l'aldostérone expriment une enzyme déshydrogénant les glucocorticoïdes naturels (11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase). Le métabolite n'a plus qu'une affinité très faible pour le récepteur minéralocorticoïde. Celui-ci reste donc disponible pour l'aldostérone qui peut ainsi exercer ses fonctions régulatrices, en dépit d'un large excès *in vivo* de glucocorticoïdes plasmatiques par rapport à l'aldostérone. Un déficit congénital (syndrome apparent d'excès de minéralocorticoïdes) ou acquis (intoxication à la réglisse) de cette enzyme conduit à une occupation permanente des récepteurs de l'aldostérone par les glucocorticoïdes, donnant un tableau d'hyperaldostérisme apparent.

Toutefois, une dissociation apparaît, dans le rein, entre la localisation immunocytochimique de l'enzyme et l'activité enzymatique. Dans le tubule proximal insensible à l'aldostérone et ne possédant qu'une faible activité enzymatique, un anticorps dirigé contre la forme hépatique de l'enzyme reconnaît une protéine spécifique. Dans le tubule collecteur, sensible à l'aldostérone et possédant une forte activité enzymatique, ce même anticorps donne un résultat négatif. On s'oriente actuellement vers la notion de l'existence de différentes isoformes de l'enzyme. Certaines, ayant une forte affinité pour les glucocorticoïdes, se trouveraient dans les cellules sensibles à l'aldostérone, comme celles du néphron distal, et joueraient un rôle protecteur du récepteur minéralocorticoïde contre les glucocorticoïdes circulants ; d'autres, de plus faible affinité, se

situeraient dans des cellules insensibles à l'aldostérone. Elles pourraient jouer un rôle tampon lors des élévations massives de glucocorticoïdes circulants, susceptibles de se produire dans les états de stress. Les efforts actuels tendent à caractériser ces isoformes, et à établir leur localisation et leur fonction dans divers types cellulaires, du rein et d'autres organes, comme notamment, certaines zones cérébrales (hippocampe).

Mécanismes d'action de l'aldostérone sur les transports ioniques

Il est à présent bien connu que l'aldostérone stimule le transport vectoriel de sodium de l'espace urinaire (apical) vers l'espace sanguin (basolatéral) en augmentant à la fois l'entrée apicale de sodium, via des canaux sensibles à l'amiloride, et son extrusion basolatérale par la pompe $\text{Na}^+ \text{-K}^+ \text{-ATPase}$. Les mécanismes d'intervention de l'aldostérone sur ces deux types d'effecteurs et les interactions se produisant entre les deux font l'objet de discussions.

Le canal apical à sodium voit sa structure et ses fonctions se préciser. Il serait composé de plusieurs sous-unités dont l'une constituerait le site de liaison de l'amiloride. Sa régulation par l'aldostérone impliquerait soit une étape post-traductionnelle, soit l'insertion de protéines régulatrices. L'augmentation de perméabilité au sodium passerait par une augmentation du nombre de canaux apicaux plutôt que par une modification des caractéristiques fonctionnelles de chaque canal. La stimulation de l'activité $\text{Na}^+ \text{-K}^+ \text{-ATPase}$ basolatérale ne se résume certainement pas à son activation par le substrat (sodium intracellulaire) associée à une néosynthèse de pompes induite par l'aldostérone. Un « recrutement » précoce de pompes cellulaires latentes sous l'effet de l'aldostérone et/ou de la charge sodée intracellulaire intervient. Plusieurs éléments se surajoutent à ce schéma. Bien que seule l'isoforme α_1 de la sous-unité α de la $\text{Na}^+ \text{-K}^+ \text{-ATPase}$ soit détectée dans le rein par hybridation *in situ*, les rôles respectifs des diverses sous-unités (α , β , γ , ?) et de leurs isoformes dans l'activation

des pompes sous l'effet de l'aldostérone sont discutés. L'expression de la $\text{Na}^+ \text{-K}^+ \text{-ATPase}$ pourrait être modulée par divers seconds messagers, tels que les protéines-kinases A ou C.

Par ailleurs, d'autres éléments que la pompe $\text{Na}^+ \text{-K}^+ \text{-ATPase}$ ou le canal à sodium pourraient certainement jouer un rôle, encore peu exploré. Ainsi en est-il des effets trophiques majeurs de l'aldostérone sur le volume cellulaire et la surface de membrane basolatérale. De plus, l'augmentation d'activité de la pompe induit secondairement des modifications de conductance et de force motrice pour l'entrée de potassium, modifiant ainsi l'équilibre entrée de potassium — sortie de sodium. D'autres éléments de régulation, distincts des mouvements de ces deux ions, sont évoqués : par exemple, sur la peau de grenouille, l'aldostérone influence la conductance au chlore des cellules riches en mitochondries. Enfin, une stimulation rapide de l'échangeur Na^+/H^+ peut, outre ses effets directs sur les transports ioniques, induire une alcalinisation cellulaire, elle-même potentiellement responsable de la modification de l'activité de certains gènes et de la synthèse de protéines induites.

Il apparaît donc que le chapitre du mécanisme d'action de l'aldostérone, qu'il s'agisse de son ou ses effets primaires ou de la cascade d'événements qui le suivent, est en pleine évolution.

Localisation extrarénale de l'aldostérone

Un des points marquants de ce symposium a été l'intérêt croissant porté à l'existence et au rôle des RM hors de leur localisation classique dans le rein et, plus généralement, dans les épithéliums transporteurs. La preuve en a été apportée, par exemple, dans certaines zones cérébrales et dans le système cardio-vasculaire. Des outils nouveaux, comme des anticorps monoclonaux anti-idiotypiques anti-récepteur de l'aldostérone, ou des anticorps anti-peptides, constituent un appoint de poids dans ce domaine. Certains neurones de

l'hippocampe possèdent à la fois des RM et des RG. Des effets membranaires de l'aldostérone y sont observés en 15 minutes. L'hypothèse d'un contrôle coordonné, mais en sens opposé, de l'excitabilité neuronale par le RM et le RG est avancée. Dans le cœur et les vaisseaux, des études immunohistochimiques montrent la présence de RM, tant dans les cellules musculaires que dans les cellules endothéliales. Bien que des effets directs de l'aldostérone sur le système cardiovasculaire soient fortement suggérés, le mécanisme de ces actions est encore obscur. Il est très probable que ces avancées vont se traduire par des études extensives sur le rôle des RM et de la régulation de leur expression dans divers domaines de la pathologie.

Et maintenant ?

Il nous paraît juste de conclure ce rapide survol par deux idées force avancées en conclusion par I.-S. Edelman sous le titre « problèmes non résolus ». La multiplicité des localisations et des effets du RM, ses fortes homologies avec le RG, son intégration dans la famille des récepteurs des hormones stéroïdes, conduisent à nous interroger : n'y a-t-il qu'un RM ? Le RM pourrait-il correspondre à une forme de RG ? Se pourrait-il que plusieurs formes de RM coexistent, dépendant des types cellulaires concernées, ou du stade phylogénétique ? Au-delà de la complexité des effets de l'aldostérone, il apparaît impératif de concentrer les efforts de recherche sur l'identification d'une protéine induite précocement et spécifiquement, élément manquant à l'heure actuelle, et qui pourrait éclairer d'un jour nouveau le mécanisme d'action de l'aldostérone.

Les contributions à ce symposium sont éditées dans le livre : Aldostérone, aspects fondamentaux, Eds : J.-P. Bonvalet, N. Farman, M. Lombès, M.-E. Oblin. John Libbey Eurotext, Paris-Londres. Cet ouvrage est disponible dès à présent.

J.-P. B.
N. F.
M. L.
M.-E. O.