

## Canalopathies rénales : le gène du syndrome de Bartter néonatal

Nous avons récemment montré dans nos colonnes que le syndrome de Bartter néonatal et le syndrome de Gitelman devaient être considérés comme des entités distinctes (*m/s* n°4, vol. 12, p. 541). Il s'agit bien de deux « canalopathies » rénales mais les gènes en cause sont différents. Dans le syndrome de Gitelman, le gène muté code pour le cotransporteur Na-Cl sensible aux thiazides (*thiazide sensitive channel* : TSC). Dans le syndrome de Bartter néonatal, le gène responsable vient d'être découvert, toujours par le même groupe de Lifton (Yale University, New Haven, USA) qui avait déjà étudié le syndrome de Gitelman [1, 2]. Il s'agit du gène codant pour le co-transporteur Na-K-2Cl (*NKCC2* ou *SLC12A1*) localisé en 15q15-q21, et préalablement cartographié sur le chromosome 2 de la souris [3]. Les six mutations identifiées dans cinq fratries indépendantes, dans lesquelles plusieurs sujets étaient atteints de syndrome de Bartter néonatal, entraînent des ruptures du cadre de lecture ou des substitutions d'acides aminés dans des résidus très conservés attestant le rôle du *NKCC2* dans cette maladie récessive autosomique. On connaît donc à présent quatre gènes intervenant dans la réabsorption du sodium rénal, dont les mutations sont responsables de cinq maladies humaines: (1) les syndromes de Gitelman et de Bartter que nous venons d'évoquer; (2) le syndrome apparent d'excès de minéralocorticoïdes dû à une mutation inactivatrice de la 11-β hydroxydéshydrogénase qui, empêchant la transformation du cortisol (actf) en cortisone (inactive), élève la concentration du cortisol qui se fixe alors aux récepteurs minéralocorticoïdes

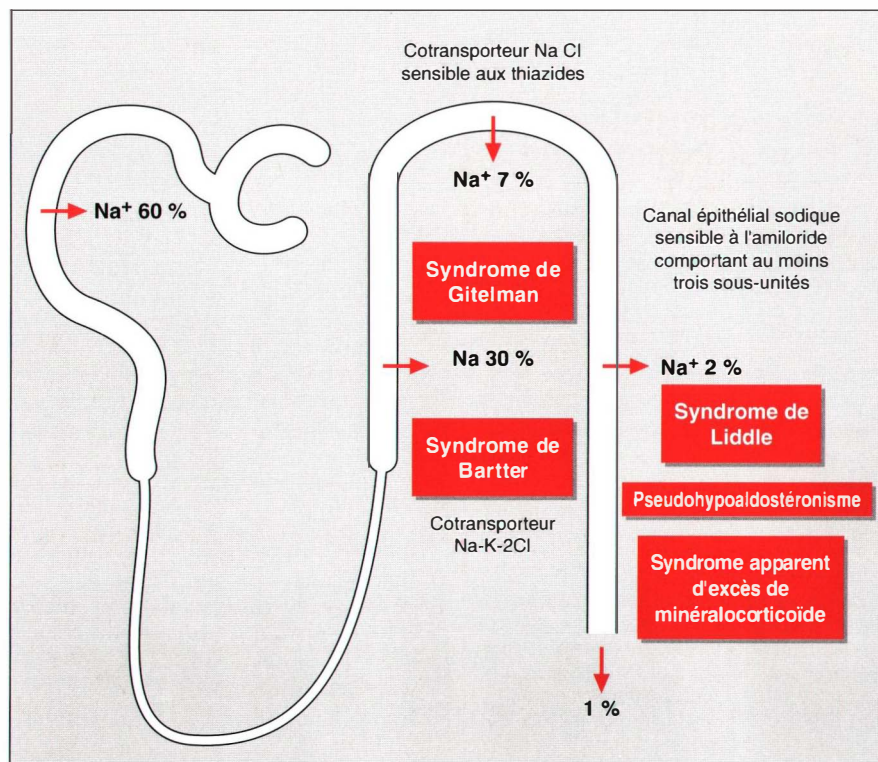


Figure 1. Réabsorption rénale du Na<sup>+</sup> et maladies génétiques. L'essentiel de la réabsorption isoosmotique du Na<sup>+</sup> (60%) a lieu dans le tube proximal. Le réglage fin de la réabsorption sodique a lieu à partir de l'anse de Henle. Cinq syndromes génétiques liés à la réabsorption de sodium ont maintenant été caractérisés: le syndrome de Bartter, lié à une mutation du cotransporteur Na-K-2Cl qui participe normalement à la réabsorption sodique dans la branche ascendante de l'anse de Henle; le syndrome de Gitelman, pour lequel a été mise en cause une anomalie du cotransporteur Na-Cl sensible aux thiazides, exprimé au début du tube contourné distal; le syndrome de Liddle, dû à une mutation activatrice de la sous-unité β du canal sodique épithélial sensible à l'amiloride, est caractérisé par une augmentation de la réabsorption de Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> et une fuite de K<sup>+</sup> et de H<sup>+</sup> au niveau du tube collecteur; de même que dans le syndrome apparent d'excès de minéralocorticoïdes lié à une mutation inactivatrice de la 11-β hydroxydéshydrogénase dont la conséquence est une élévation du cortisol qui se lie aux récepteurs minéralocorticoïdes rénaux. Les pourcentages sont ceux de la réabsorption normale de sodium aux différents niveaux du tubule rénal.

(*m/s n° 11, vol. 11, p. 1619*); (3) le syndrome de Liddle, qui s'accompagne d'une hypertension précoce et sévère, dû à une mutation activatrice de la sous-unité  $\beta$  du canal épithélial sodique sensible à l'amiloride, cible de l'action minéralocorticoïde (*m/s n° 2, vol. 11, p. 296*); (4) et le syndrome de pseudohypoaldostéronisme dans sa forme récessive, tableau de résistance à l'aldostérone, dû à une mutation inactivatrice de la même sous-unité  $\beta$  du canal épithélial sodique [4]. Ces principaux médiateurs de réabsorption du sodium interviennent en des sites différents du néphron: co-transport Na-K-2Cl dans la branche ascendante de l'anse de Henle, co-transport Na-Cl dans le tube contourné distal et canal épithélial sodique dans le tubule collecteur, comme l'indique la *figure 1* dans laquelle les fractions de sodium normalement réabsorbées sont aussi indiquées.

#### S.G.

1. Simon DB, Nelson-Williams C, Johnson Bia M, et al. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nature Genet* 1996; 12: 24-30.
2. Simon DB, Karet FE, Hamdan JM, Di Pietro A, Sanjad SA, Lifton RP. Bartter's syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2cl cotransporter NKCC2. *Nature Genet* 1996; 13: 183-8.
3. Quaggin SE, Payne JA, Forbush B, Igarashi P. Localization of the renal Na-K-2Cl cotransporter gene (Slc12A1) on mouse chromosome 2. *Mamm Genome* 1995; 6: 557-61.
4. Chang SS, Grunder S, Hanukoglu A, et al. Mutations in subunits of the epithelial sodium channel cause salt wasting with hyperkalaemic acidosis, pseudohypoaldosteronism type 1. *Nature Genet* 1996; 12: 248-53.

### Erratum

L'intitulé exact du e-mail de Sylvain Lehmann, auteur de l'article: Le rôle de la protéine du prion dans les encéphalopathies spongiformes transmissibles humaines (*m/s n° 8-9, vol. 12, août-septembre 1996, pages 949-58*), est le suivant:

lsylvain@cellbio.wustl.edu

## INTERACTIONS STRUCTURALES ET FONCTIONNELLES ENTRE LES CELLULES ÉPITHÉLIALES ET LA MATRICE EXTRACELLULAIRE : RÔLE DES PROTÉINES D'ADHÉSION

PARIS, 23-24 AVRIL 1997

Mercredi 23 avril 1997

#### INTRODUCTION (9.00-9.15)

#### SESSION 1 : BASES MOLÉCULAIRES DES INTERACTIONS ENTRE LES CELLULES ÉPITHÉLIALES ET LA MATRICE EXTRACELLULAIRE

- 9.15-10.00. Les membranes basales épithéliales  
B. Clément, Rennes, France
- 10.00-10.45. Les intégrines: structure, expression et régulation  
A. Sonnenberg, Amsterdam
- 10.45-11.30. Intégrines et signalisation intracellulaire  
K.M. Yamada, Bethesda, USA
- 11.30-12.15. Biologie moléculaire des contacts focaux et des hémidesmosomes  
F.G. Gianciotti, New York
- 12.15-13.00. Les protéoglycans: rôle à l'interface entre cellules épithéliales et matrice extracellulaire  
B. Lelongt, Paris, France

#### SESSION 2 : MATRICE EXTRACELLULAIRE ET PROTÉINES D'ADHÉSION : RÔLE DANS LA MORPHOGENÈSE ET LA DIFFÉRENCIATION ÉPITHÉLIALES

- 15.00-15.45. Adhésion et morphogenèse: mécanismes généraux  
L. Larue, Paris, France
- 15.45-16.30. L'exemple de l'organogenèse intestinale  
M. Kedinger, Strasbourg, France
- 16.30-17.15. L'exemple de l'organogenèse rénale  
I. Virtanen, Helsinki, Finlande
- 17.15-18.00. Matrice extracellulaire, intégrines et différenciation cellulaire  
M.J. Bissell, San Francisco, USA

Jeudi 24 avril 1997

#### SESSION 3 : IMPLICATIONS EN CANCÉROLOGIE

- 9.00-9.45. Intégrines et contrôle de la prolifération cellulaire  
L.R. Languino, Boston, USA
- 9.45-10.30. Intégrines et régulation de l'apoptose  
P. Möller, Ulm, Allemagne
- 10.30-11.15. Intégrines et cancérogenèse: rôle dans l'invasion et la dissémination métastatique  
M. Pignatelli, Londres, Grande-Bretagne
- 11.15-12.00. Protéines CD44 et cancérogenèse  
P. Lustenberger, Nantes, France
- 12.00-12.45. Interactions entre cellules tumorales et cellules mésenchymateuses pour la production du stroma tumoral  
J. Rosenbaum, Bordeaux, France

#### SESSION 4 : RÔLE DANS LA FIBROGENÈSE

- 14.30-15.15. Rôle des cellules épithéliales dans la fibrose tissulaire: l'exemple des cellules biliaires  
S. Milani, Florence, Italie
- 15.15-16.00. Interactions entre intégrines et protéases  
L. Rémy, Lyon, France
- 16.00-16.45. Intégrines et fibrogenèse: l'exemple du foie  
J.-Y. Scoazec, Paris, France
- 16.45-17.30. Intégrines en physiopathologie rénale  
D. Droz, Paris, France
- 17.30-18.15. Stratégies thérapeutiques anti-intégrines  
J. McGregor, Lyon, France

#### CONCLUSIONS (18.15-18.30)

**IFR - Faculté de Médecine Xavier Bichat, B.P. 416, 16, rue Henri-Huchard  
75870 Paris Cedex 18, France  
Tél. : 33.1.44.85.63.97 - Fax : 33.1.44.85.63.98**