

L'ENDOCRINOLOGIE : DES MÉCANISMES MOLÉCULAIRES À LA SANTÉ PUBLIQUE

Alain Enjalbert

Ce numéro de *médecine/sciences* présente quelques aspects des développements récents de l'endocrinologie cellulaire et moléculaire. Il illustre ainsi parfaitement l'extrême diversité des approches et des problématiques de cette discipline. Un nombre important de recherches concerne la détermination des mécanismes moléculaires responsables d'anomalies cliniques et biologiques affectant les différentes glandes endocrines. Dans de nombreux cas, ces travaux ont démontré l'implication de défauts génétiques à différents niveaux des mécanismes de transduction de cellules endocrines.

Ce type d'étude est représenté dans ce numéro par l'article consacré aux pseudohypoparathyroïdies (V. Vlaeminck-Guillem et J.L. Wémeau, p. 1244). Les auteurs décrivent la classification des syndromes de résistance à la parathormone (PTH) et les défauts génétiques impliqués. Certains concernent le gène *GNASI* codant pour la sous-unité α des protéines G stimulatrices. Des mutations au niveau des protéines G de transduction ont été décrites dans plusieurs maladies endocriniennes affectant non seulement la parathyroïde mais aussi l'hypophyse ou l'ovaire.

Il peut s'agir de mutations inactivatrices de la sous-unité α n'affectant qu'un des allèles du gène *GNASI*, ce qui explique la réduction de 50 % de l'activité de la $Gs\alpha$ observée chez les patients atteints de pseudohypoparathyroïdie de type Ia (PHPIa). Elles peuvent également être activatrices, par altération de l'activité GTPase conduisant à une activation constitutive de la production d'AMP cyclique comme dans le syndrome de McCune-Albright ou dans certains adénomes somatotropes hypophysaires.

Les conséquences de ces mutations dépendent aussi d'une expression complexe de l'empreinte génomique sur le gène *GNASI* [1]. Dans le cas de l'acromégalie, 40 % des tumeurs seulement expriment l'oncogène *gsp*, forme mutée de $Gs\alpha$. De plus, ces tumeurs présentent un large recouvrement phénotypique avec les tumeurs exprimant la forme sauvage de la sous-unité α . Des mécanismes compensatoires multiples semblent responsables, en minimisant l'impact fonctionnel de la mutation [2].

Dans le cas des pseudohypoparathyroïdies de type Ib, des altérations au niveau du gène du récepteur de la PTH sont suspectées. Des mutations ont été décrites dans de nombreuses affections endocriniennes au niveau des récepteurs couplés aux protéines G. Le récepteur de la TSH (*thyroid stimulating hormone*) représente un bon exemple [3]. De nombreuses mutations ponctuelles affectant les domaines extracellulaires, intracellulaires et transmembranaires de ce récepteur conduisent à une activation constitutive dans les adénomes toxiques de la thyroïde et dans quelques cas de carcinomes thyroïdiens. D'autres mutations, elles aussi distribuées dans les différents domaines fonctionnels du récepteur, sont au contraire responsables de la perte de fonction retrouvée dans les syndromes de résistance à la TSH et dans quelques rares cas d'hypothyroïdie congénitale. Il faut noter que certains récepteurs à sept domaines transmembranaires présentent à l'état natif une activité constitutive, en l'absence d'agoniste [4].

Récemment [5], un mécanisme original a permis de rendre compte de l'hyperthyroïdie gestationnelle familiale. Il s'agit d'une mutation qui élargit la spécificité du récepteur de

ADRESSE

A. Enjalbert : ICNE-UMR6544-Cnrs, Université de la Méditerranée, Faculté de médecine Nord, boulevard Pierre-Dramard, 13916 Marseille Cedex 20, France.

la TSH, celui-ci devenant plus sensible à la hCG (*human chorionic gonadotrophin*). La maladie ne s'exprime que lorsque les concentrations de cette hormone sont élevées, comme lors de la grossesse.

Nul doute que les progrès récents dans la compréhension des mécanismes de transduction de nombreux récepteurs apporteront bientôt des informations relatives à des maladies aujourd'hui inexpliquées. Ainsi, la dimérisation des récepteurs à sept domaines transmembranaires pourrait avoir des conséquences physiopathologiques. Il semble en effet que l'hétérodimérisation puisse affecter la spécificité et les propriétés fonctionnelles des récepteurs [6].

La découverte de nouveaux relais intracellulaires entre cascades de transduction, en particulier entre les récepteurs couplés aux protéines G et la cascade des MAP-kinases, comme la protéine Rap 1, ses facteurs d'échange et ses protéines GAP (*GTPase activating protein*) fournit de nouvelles pistes [7]. Il en va de même du décryptage de la cascade récepteur du TGF β -protéines Smad avec la découverte de la protéine d'ancrage SARA [8] qui restreint la localisation du récepteur et recrute les protéines effectrices Smad 2 et Smad 3. L'acquisition des connaissances ne se limite pas aux effecteurs intracellulaires. De nouveaux récepteurs sont régulièrement mis à jour, parfois pour des hormones bien connues comme le récepteur ER β de l'œstradiol. Ce récepteur présente une distribution tissulaire distincte des récepteurs ER α et exerce des effets différents, voire parfois opposés sur certains gènes. Sa découverte renouvelle les perspectives de traitement de nombreuses affections allant des maladies cardiovasculaires au diabète [9]. Notre vision de la régulation de l'expression de certains gènes par les mécanismes de transduction peut également être totalement modifiée par la mise en évidence de nouveaux facteurs de transcription. C'est le cas du répresseur de transcription DREAM dont la liaison à l'ADN est réglée par le calcium qui se fixe sur cette protéine [10]. Cette régulation court-circuite les cascades de kinases impliquées dans la répon-

se au calcium d'autres facteurs comme CREB ou SRF/Elk1.

Ces nouvelles avancées ne dispensent pas de déterminer dans chaque type cellulaire la combinatoire de signaux effectivement à l'œuvre dans la régulation physiologique. Cette approche est abordée dans l'article consacré à l'activation ovocytaire (C. De Nadai *et al.*, p. 1227) qui recense les mécanismes membranaires et intracellulaires conduisant au signal calcique responsable de l'activation métabolique de l'œuf.

Au-delà de la caractérisation *in vitro* de ces mécanismes, l'approche utilisant des souris transgéniques est, en endocrinologie comme dans d'autres disciplines, une stratégie de choix pour évaluer le rôle physiologique de ces molécules comme l'impact fonctionnel des mutations qu'elles peuvent présenter. Mais, là encore, il ne faut pas sous-estimer l'apport de la pathologie humaine dans l'identification de gènes impliqués dans la régulation des fonctions endocrines. De même, des mutations spontanées chez la souris fournissent parfois des modèles « d'invalidation génique ». C'est par exemple le cas de plusieurs facteurs impliqués dans l'engagement, la spécification et les fonctions différenciées des cinq types cellulaires sécrétant les hormones antéhypophysaires [11, 12]. Des souches de souris naines ont permis de mettre en évidence le rôle de Pit1 puis de Prop1 dans la différenciation et la prolifération des cellules somatotropes, thyrotropes et lactotropes. L'étude des déficits hypophysaires combinés chez l'homme a confirmé ce rôle avec la découverte de mutations responsables de déficits hormonaux multiples [13, 14]. De même, des tumeurs ectopiques sécrétant de la GH-RH (*growth hormone releasing hormone*) chez l'homme ont permis d'établir le rôle de cette neurohormone dans le développement et la prolifération des cellules somatotropes. Cela a ensuite été confirmé à l'aide de souris. L'un des derniers exemples en date de l'apport de la pathologie humaine est le clonage du gène de la ménine, impliqué dans les néoplasies endocriniennes multiples (*MEN1*). Cette protéine a une localisation nucléaire et interagit

avec Jun D pour exercer une action inhibitrice en accord avec son rôle de gène suppresseur [15]. Elle doit jouer un rôle fondamental dans des étapes initiales de l'embryogenèse au vu des organes cibles de cette maladie.

Une des forces de l'endocrinologie cellulaire et moléculaire est depuis longtemps de pouvoir, dans certaines maladies, proposer des traitements substitutifs efficaces, une fois la nature de l'altération impliquée découverte. Cela n'exclut bien entendu pas l'intérêt potentiel de la thérapie génique en cas d'altération de récepteurs, de protéines de transduction ou de facteurs de transcription. De plus, ces différentes étapes peuvent représenter des cibles pour de nouveaux médicaments. Le peptidimère qui empêche l'interaction Grb2-SOS peut bloquer la cascade des MAP-kinases et ainsi exercer un rôle antiprolifératif [16]. L'utilisation d'hormones est largement répandue en endocrinologie clinique. C'est notamment le cas de l'hormone de croissance (GH, *growth hormone*).

Cet exemple permet d'aborder les retombées sociales de la recherche en endocrinologie. En effet, cette utilisation de l'hormone de croissance a d'abord été marquée par la contamination de patients qui ont développé la maladie de Creutzfeldt-Jakob après injection d'hormone extraite d'hypophysés humaines. La GH recombinante représente aujourd'hui l'un des marchés les plus lucratifs des biotechnologies dans le domaine de la santé. Cela s'est traduit par un procès retentissant sur la propriété de cette découverte entre la Société Genentech et l'Université de Californie (UCSF) [17]. Mais l'utilisation de la GH chez l'homme pose aussi des problèmes de santé publique. Avec le dopage d'abord, où cette molécule est en bonne place à côté de l'EPO. Avec ensuite, à l'heure de la maîtrise des dépenses de santé, le traitement substitutif par la GH au cours du vieillissement, fondé sur la diminution des concentrations circulantes en fonction de l'âge, d'une part, et des effets métaboliques bénéfiques de l'hormone, d'autre part.

L'endocrinologie du vieillissement représente en effet un secteur en plein développement face à l'évolu-

tion démographique de nos sociétés. La démonstration d'un contrôle de la longévité par les gonades chez la nématode [18] montre qu'il reste beaucoup à découvrir ! De plus l'implication en santé publique de la GH dépasse la médecine et est entrée dans le champ de la politique internationale avec le problème de la viande aux hormones. Enfin, le souci de nos concitoyens pour l'environnement implique aussi les retombées endocriniennes de la pollution avec la polémique relative aux possibles conséquences sur la reproduction et le développement d'agents chimiques actifs « hormonalement » [19].

Ces quelques exemples illustrent bien la place que tient aujourd'hui l'endocrinologie moléculaire et cellulaire. Cette discipline a, peut-être plus vite que d'autres, su associer approches fondamentales et préoccupations cliniques. Elle a aussi propagé ses méthodes et ses concepts à d'autres champs de la recherche, le métabolisme bien sûr mais aussi les neurosciences et l'immunologie. Ce succès semble toutefois brouiller quelque peu son image. Il est rare que l'endocrinologie apparaisse en tant que tel dans les grands programmes développés par les politiques dans notre pays. Cela est d'autant plus préoccupant que l'industrie pharmaceutique, à l'heure des méga-concentrations, abandonne certains programmes d'endocrinologie faute de marché suffisant. Il serait regrettable que les remarquables pro-

grès de la recherche se terminent par la multiplication de maladies endocriniennes orphelines ■

RÉFÉRENCES

1. Hayward BE, Kamiya M, Strain L, *et al*. The human GNAS1 gene is imprinted and encodes distinct paternally and biallelically expressed G proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 10038-43.
2. Barlier A, Pellegrini-Bouiller I, Gunz G, Zamora AJ, Jaquet P, Enjalbert A. Impact of gsp oncogene on the expression of genes coding for Gs α , Pit-1, Gi2 α , and somatostatin receptor 2 in human somatotroph adenomas : involvement in octreotide sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84 : 2759-65.
3. Duprez L, Parma J, Van Sande J, *et al*. TSH receptor mutations and thyroid disease. *TEM* 1998 ; 9 : 133-40.
4. Arvanitakis L, Geras-Raaka E, Gershengorn MC. Constitutively signaling G-protein-coupled receptors and human disease. *TEM* 1998 ; 9 : 27-31.
5. Rodien P, Brémont C, Luton JP, *et al*. De la promiscuité chez les hormones glycoprotéiques : hyperthyroïdie gestationnelle familiale par mutation du récepteur de la TSH. *Med Sci* 1999 ; 15 : 15713-7.
6. Jordan BA, Devi LA. G-protein-coupled receptor heterodimerization modulates receptor function. *Nature* 1999 ; 399 : 697-700.
7. Mochizuki N, Ohba Y, Kiyokawa E, *et al*. Activation of the ERK/MAPK pathway by an isoform of rap 1 GAP associated with G α 1. *Nature* 1999 ; 400 : 891-4.
8. Tsukasaki T, Chiang T, Davidson A, Attisano L, Wrana J. SARA, a FYVE domain protein that recruits smad2 to the TGF β receptor. *Cell* 1998 ; 95 : 779-91.
9. Nilsson S, Kuiper G, Gustafsson JA. ER β : novel estrogen receptor offers the potential for new drug development. *TEM* 1998 ; 9 : 387-95.
10. Carrion AM, Link WA, Ledo F, Mellstrom B, Naranjo JR. DREAM is a Ca²⁺-regulated transcriptional repressor. *Nature* 1999 ; 398 : 80-4.
11. Kioussi C, Carrière C, Rosenfeld MG. A model for the development of the hypothalamic-pituitary axis : transcribing the hypophysys. *Mech Dev* 1999 ; 81 : 23-35.
12. Pellegrini-Bouiller I, Manrique C, Gunz G, *et al*. Expression of the members of the Ptx family of transcription factors in human pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84 : 2212-20.
13. Cohen LE, Radovick S, Wondisford FE. Transcription factors and hypopituitarism. *TEM* 1999 ; 10 : 326-32.
14. Pellegrini-Bouiller I, Belicar P, Barlier A, *et al*. A new mutation of the gene encoding the transcription factor Pit-1 is responsible for combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 : 2790-6.
15. Guru SC, Goldsmith PK, Burns AL, *et al*. Menin, the product of the MEN1 gene, is a nuclear protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 1630-4.
16. Garbay C, Roques BP. Le blocage de l'interaction Grb2-Sos par un peptide dimérique inhibe la prolifération cellulaire dans un modèle tumoral. *Med Sci* 1999 ; 15 : 903-4.
17. Dalton R. Charges fly in \$1bn hormone patent battle. *Nature* 1999 ; 399 : 289.
18. Hsin H, Kenyon C. Signals from the reproductive system regulate the lifespan of *C. elegans*. *Nature* 1999 ; 399 : 362-6.
19. MacIwain C. Endocrine disrupter verdict left open. *Nature* 1999 ; 400 : 607.

TIRÉS À PART

A. Enjalbert.



26^e SYMPOSIUM EUROPÉEN DES PEPTIDES

Montpellier, France
10-15 septembre 2000

- Le 26^e Symposium Européen des Peptides (26th EPS) aura lieu à Montpellier, France du 10 au 15 septembre 2000. C'est un événement bisannuel, qui regroupe plus d'un millier de personnes et qui est le congrès de référence dans le monde du **Peptide** (le dernier symposium, qui s'est déroulé en France, a été organisé par le Professeur Bricas en 1968). Il est organisé sous les auspices de la Société Européenne des Peptides (EPS) et, cette année, du Groupe Français des Peptides et Protéines (GFPP). L'organisateur, le Professeur Jean Martinez, vous attend à Montpellier.
- Un présymposium sur le suivi analytique des réactions organiques sur support solide aura lieu le samedi 9 septembre 2000 et est organisé par le Professeur Jean-Louis Aubagnac.
- Consultez notre site web pour toute information et inscription.

Site web : http://ww2.pharma.univ.montp1.fr/26_EPS

Date limite d'inscription : 1^{er} mars 2000