

## Pseudohypoparathyroïdie et gène GNAS1 : l’empreinte de la mutation

La pseudohypoparathyroïdie (PHP) de type Ia, de transmission autosomique dominante, associe un phénotype dysmorphique (le morphotype d’Albright) et une résistance des tissus cibles, dont le rein, à l’action de l’hormone produite par les parathyroïdes : la parathormone ou PTH (revue dans [1]). La PHP de type Ia résulte de mutations inactivatrices du gène *GNAS1* qui code pour la sous-unité  $\alpha$  de la protéine G stimulatrice ( $G_{s\alpha}$ ). Le couplage ubiquitaire de cette protéine avec les récepteurs à sept domaines transmembranaires (revue dans [2]) explique l’observation fréquente d’autres résistances hormonales. *GNAS1* est de plus soumis à une empreinte génomique, notamment dans le tissu rénal où l’allèle d’origine maternelle s’exprime de façon prédominante [3, 4]. Ceci explique que le phénotype est maximal lorsque l’allèle muté est transmis par la mère, mais réduit au morphotype d’Albright, sans résistance rénale à la PTH (définissant ce que l’on appelle la pseudopseudohypoparathyroïdie), s’il est transmis par le père [5].

Le phénotype de la PHP de type Ib est encore différent puisqu’il correspond à une résistance isolée à la PTH. L’activité enzymatique normale de la  $G_{s\alpha}$  dans les hématies des patients avait permis, *a priori*, d’écarter une anomalie du gène *GNAS1*. Si l’hypothèse d’une atteinte de l’un des récepteurs de la PTH ou de l’hormone apparentée, la PTHrp (*PTH related peptide*), semblait alors la plus logique, aucune anomalie de ces gènes ou de leurs régions régulatrices et aucune liaison entre le phénotype et leurs locus n’ont été retrouvées [6]. Une autre analyse de liaison [7] avait rattaché le phénotype de PHP Ib à la région chromosomique 20q13.3... là même où est

localisé le gène *GNAS1* ! Deux études récentes révèlent en effet l’existence d’anomalies du gène *GNAS1* dans la PHP de type Ib [8, 9].

*GNAS1* est un gène complexe qui code au moins pour 4 transcrits grâce à l’utilisation de promoteurs alternatifs [8]. Les deux promoteurs situés les plus en amont produisent deux

transcrits codant chacun pour une protéine distincte de  $G_{s\alpha}$  :  $XL\alpha$  (une isoforme de  $G_{s\alpha}$  spécifique du Golgi) et NESP55 apparentée aux chromogranines (figure 1A). Le promoteur de l’exon 1 entraîne la transcription d’un ARNm de 13 exons, à l’origine de la protéine  $G_{s\alpha}$ . Un deuxième promoteur localisé en amont produit

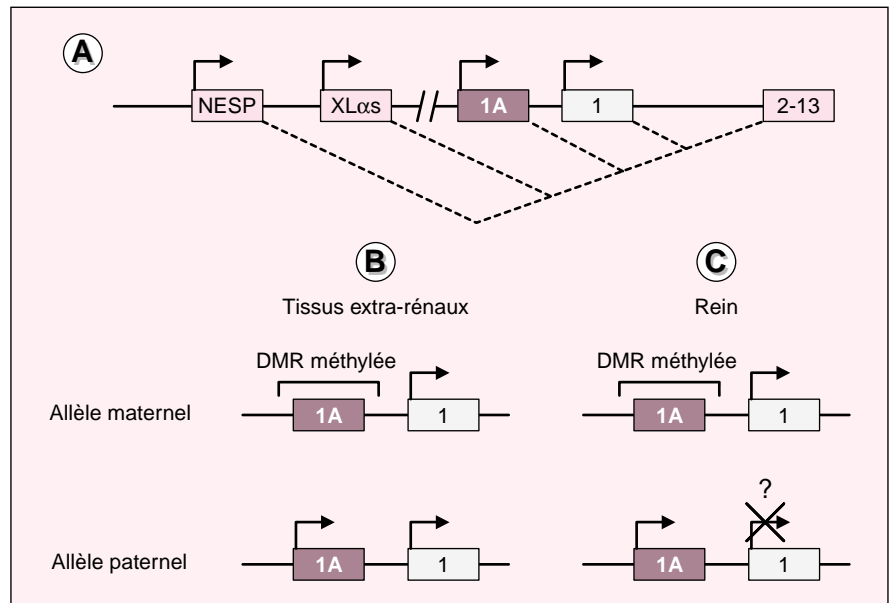


Figure 1. **Empreinte parentale du gène GNAS1.** Au moins 4 transcrits sont produits par le gène *GNAS1*, dont ceux codant pour les protéines  $XL\alpha$  (isoforme spécifique du Golgi) et NESP55 (protéine chromogranine-like). Plus en aval, le promoteur de l’exon 1 aboutit à l’expression de la protéine  $G_{s\alpha}$ , et le promoteur de l’exon 1 alternatif (exon 1A) est à l’origine d’un ARNm apparemment non traduit. Dans le rein, l’expression de la  $G_{s\alpha}$  résulte principalement de l’allèle maternel selon un mécanisme inconnu qui ne dépend pas directement de la méthylation du promoteur de l’exon 1. Une région située en amont, appelée DMR (differentially methylated region) et contenant le promoteur de l’exon 1A, est, dans tous les tissus, méthylée sur l’allèle maternel. L’expression de l’ARNm traduit en  $G_{s\alpha}$  résulterait d’une balance entre les promoteurs 1 et 1A. Dans le rein, grâce à un mécanisme spécifique encore indéterminé (facteur transcriptionnel répressif ? répression par des éléments régulateurs en trans ?), le promoteur de l’exon 1A de l’allèle paternel serait actif, inhibant le promoteur de l’exon 1 et empêchant la production d’une protéine  $G_{s\alpha}$  d’origine paternelle.

un transcrit dont le premier exon, l'exon 1A, est alternatif. L'exon 1A ne contenant pas de site d'initiation de la traduction, l'ARNm correspondant n'est probablement pas traduit. Le mécanisme de l'empreinte parentale observée pour l'expression de la protéine  $G\alpha$  pourrait s'expliquer par la méthylation de l'exon 1A et de son promoteur [8]. La région comprenant ce promoteur, appelée DMR (pour *differentially methylated region*), est en effet méthylée exclusivement sur l'allèle maternel ce qui réduit l'activité promotrice de l'exon 1A (figure 1B). On serait donc face à un phénomène de balance : l'expression majoritaire de  $G\alpha$  à partir de l'allèle maternel serait la conséquence de l'absence d'expression de l'ARNm comprenant l'exon alternatif 1A. L'exon 1A ne serait exprimé que par l'allèle paternel non méthylé. Les auteurs ont recherché si ce mécanisme d'empreinte était perturbé chez des patients atteints de PHP. Chez 3 sujets atteints de PHP de type Ia, le profil d'empreinte est normal, de même que chez les sujets normaux issus de familles PHP de type Ib. En revanche, chez les 13 sujets atteints de PHP de type Ib étudiés, la DMR n'est pas méthylée sur l'allèle maternel, et l'expression de l'ARNm contenant l'exon 1A est anormalement biallélique. Cette anomalie de l'empreinte parentale dans le gène *GNAS1* semble donc spécifiquement associée au phénotype de PHP Ib. Les auteurs émettent donc l'hypothèse selon laquelle cette anomalie serait responsable de la diminution de l'expression de la  $G\alpha$ . Mais rappelons que le phénotype de ces patients est essentiellement rénal. Il reste alors à expliquer comment cette anomalie de l'empreinte de l'exon 1A, qui est observée dans tous les tissus, peut expliquer ce phénotype. Une hypothèse serait l'existence, uniquement dans le rein, d'un mécanisme encore inconnu et dépendant de la méthylation de la DMR (facteur répresseur, mécanisme de type *insulator* ?) qui inhiberait l'expression de l'exon 1 (figure 1C). Reste aussi à déterminer l'origine de cette anomalie d'empreinte, que les auteurs attribuent *a priori* à une mutation dans la DMR.

Cependant, une anomalie du gène *GNAS1* ne doit pas nécessairement être située dans cette région DMR pour entraîner une PHP Ib. Une seconde étude a en effet identifié, chez 3 frères atteints d'une PHP Ib, une délétion à l'état hétérozygote de 3 bases dans la séquence de l'exon 13 du gène *GNAS1* [9]. Cette anomalie entraîne la délétion d'une isoleucine en position 382 dans une région de la  $G\alpha$  impliquée dans l'interaction avec les récepteurs à 7 domaines transmembranaires. Des anomalies de cette région ont aussi été identifiées chez des patients atteints de PHP de type Ia, la forme avec résistances hormonales multiples [10]. Cependant, les 3 sujets présentant une résistance isolée à la PTH, il semble donc que contrairement aux résidus adjacents, Ile382 soit impliquée dans la spécificité du couplage entre la  $G\alpha$  et le récepteur de la PTH. De fait, *in vitro*, la  $G\alpha$  mutée assure un couplage normal avec les récepteurs de la TSH et de la LH ainsi qu'avec les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques, alors qu'elle ne transmet pas le signal issu de l'activation du récepteur de la PTH/PTHrp [9]. Enfin, deux autres membres de cette famille ont un phénotype normal alors qu'ils sont porteurs de cette anomalie du gène *GNAS1*. Ceci est expliqué par l'expression du seul allèle maternel de la  $G\alpha$  dans le rein et rappelle ce qui est décrit dans la PHP de type Ia où seuls les sujets ayant reçu l'allèle pathologique de leur mère présentent une résistance à la PTH [1].

Ces données récentes montrent ainsi que la PHP, dans sa forme Ia mais également dans sa forme Ib, rejoint les nombreuses affections héréditaires associées à une empreinte parentale comme les classiques syndromes de Beckwith-Wiedemann (*m/s 2000*, n° 3, p. 424), Angelman (*m/s 1997*, n° 5, p. 721) et Prader-Willi (*m/s 2000*, n° 1, p. 111). Elles soulignent également que l'hétérogénéité clinique d'une même affection peut résulter de la combinaison, à des degrés variables, d'anomalies « morphologiques » (mutations) et « fonctionnelles » (empreinte parentale) d'un seul gène.

1. Vlaeminck-Guillem V, Wémeau JL. Pseudohypoparathyroïdies : hétérogénéité clinique et moléculaire. *Méd Sci* 1999; 15 : 1244-51.
2. Bockaert J. Les récepteurs à sept domaines transmembranaires : physiologie et pathologie de la transduction. *Méd Sci* 1995; 11 : 382-94.
3. Peters J, Wroe SF, Wells CA, et al. A cluster of oppositely imprinted transcripts at the *Gnas* locus in the distal imprinting region of mouse chromosome 2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96 : 3830-5.
4. Hayward BE, Moran V, Strain L, Bonthron DT. Bidirectional imprinting of a single gene : *GNAS1* encodes maternally, paternally, and biallelically derived proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95 : 15475-80.
5. Weinstein LS, Yu S. The role of genomic imprinting of  $\alpha$  in the pathogenesis of Albright hereditary osteodystrophy. *Trends Endocrinol Metab* 1999; 10 : 81-5.
6. Jan de Beur SM, Ding CL, LaBuda MC, Usdin TB, Levine MA. Pseudohypoparathyroidism 1b : exclusion of parathyroid hormone and its receptors as candidate disease genes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 : 2239-46.
7. Juppner H, Schipani E, Bastepe M, et al. The gene responsible for pseudohypoparathyroidism type 1b is paternally imprinted and maps in four unrelated kindreds to chromosome 20q13.3. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95 : 11798-803.
8. Liu J, Litman D, Rosenberg MJ, Yu S, Biesecker LG, Weinstein LS. A *GNAS1* imprinting defect in pseudohypoparathyroidism type 1b. *J Clin Invest* 2000; 106 : 1167-74.
9. Wu WI, Schwindinger WF, Aparicio LF, Levine MA. Selective resistance to parathyroid hormone caused by a novel uncoupling mutation in the carboxyl terminus of  $\alpha$ . A cause of pseudohypoparathyroidism type 1b. *J Biol Chem* 2001; 276 : 165-71.
10. Schwindinger WF, Miric A, Zimmerman D, Levine MA. A novel  $G\alpha$  mutant in a patient with Albright hereditary osteodystrophy uncouples cell surface receptors from adenyl cyclase. *J Biol Chem* 1994; 269 : 25387-91.

**Virginie Vlaeminck-Guillem**  
**Jean-Louis Wémeau**

*Clinique endocrinologique Marc-Linquette, USNA, CHRU de Lille, 6, rue du Professeur-Laguesse, 59037 Lille Cedex, France.*