médecine/sciences 1995 ; 11 : 296-7

dentification d'un gène de l'hypertension artérielle

Nous avons récemment rapporté dans ces colonnes $(m/s n^{\circ} 3, vol. 10,$ p. 365) l'identification moléculaire du canal épithélial sodique sensible à l'amiloride [1]. Le canal est une protéine hétéromultimérique composée de trois sous-unités homologues : α, β, γ. Le canal sodique épithélial est le facteur limitant la réabsorption sodique dans les parties distales du néphron, du côlon et, de façon générale, dans tous les tissus épithéliaux qui répondent aux hormones minéralocorticoïdes, telles que l'aldostérone. Par hybridation in situ et par immunocytochimie, nous avons récemment mis en évidence l'expression des trois sous-unités α , β , γ dans les tissus cibles de l'aldostérone, à savoir la partie distale du néphron, la partie distale du côlon, les canaux excréteurs des glandes exocrines et des glandes sudoripares [2].

Le canal épithélial sodique est sûrement l'un des éléments clés de l'homéostasie du sodium extracellulaire et, par là, du contrôle du volume sanguin et de la pression sanguine. Il était donc tentant de tester cette hypothèse en examinant certaines formes d'hypertension familiale d'origine génétique. Le syndrome de Liddle est un rare exemple de maladie monogénique autosomique dominante, créant une hypertension précoce et sévère. La maladie se manifeste par un pseudo-hyperaldostéronisme. En effet, tout se passe comme si le malade développait une hypertension artérielle causée par une hypersécrétion d'aldostérone, bien que cette sécrétion soit plus basse que la normale, et comme si la cellule cible de l'aldostérone, la partie distale de néphron, était directement

responsable du syndrome [3]. Le cas princeps décrit par Liddle en 1963 a développé une hypertension artérielle sévère avec insuffisance rénale nécessitant un traitement par le rein artificiel et finalement la transplantation rénale. La malade a été apparemment guérie de son hypertension. La cause rénale de l'hypertension était ainsi cliniquement établie. Nous avons dès lors décidé de rechercher si l'un des gènes codant pour les trois sous-unités du canal épithélial sodique était responsable du syndrome de Liddle. En collaboration avec David Warnock à Birmingham (USA) et Richard Lifton, New Haven (USA), nous avons récemment pu déterminer effectivement la cause génétique de la maladie. C'est la sous-unité β du canal sodique qui est responsable [4]. Nous avons pu en apporter une preuve génétique et identifier la mutation en cause. En effet, le gène candidat (gène codant pour la sous-unité β) co-ségrège dans le pedigree original de Liddle avec le phénotype hypertendu avec un très fort lod score (m/s n° 12, vol. 9, p. 1418), indiquant que le locus génétique de la maladie doit être la sous-unité \(\beta \) du canal sodique : il n'y a, statistiquement, qu'une chance sur 100 millions que cela ne soit pas le cas! De plus, tous les patients souffrant du syndrome de Liddle (il existe 4 ou 5 familles caractérisées dans le monde à l'heure actuelle) ont des mutations similaires, à savoir une délétion plus ou moins importante de la partie carboxyterminale de la sous-unité β. Cette observation est intéressante car nous avons également pu mettre en évidence très récemment que cette région de la molécule contient des sites de régulation

présumés par la protéine kinase C et des régions riches en proline qui pourraient interagir avec d'autres protéines, en particulier les fameuses protéines de type SH3 [5, 6].

Cette découverte nous semble intéressante à plusieurs titres. Premièrement, le syndrome de Liddle devient une maladie dont l'étiologie est parfaitement caractérisée. Deuxièmement, l'identification du gène causant l'hypertension artérielle permet le développement d'un test génétique diagnostique facilement réalisable dans tout centre universitaire. Troisièmement, cette découverte démontre, pour la première fois, l'existence d'un gène de l'hypertension exprimé dans le rein. Cela donne beaucoup de poids aux arguments développés en son temps par A.C. Guyton [6, 7], un physiologiste américain qui avait proposé un modèle de genèse de l'hypertension artérielle passant inévitablement par un déficit rénal. Les développements futurs sont assez évidents. Il s'agit, si possible, d'identifier d'autres familles souffrant de la maladie de Liddle et de rechercher si d'autres mutations sont en cause. Finalement, il sera évidemment intéressant d'étudier l'hypertension artérielle essentielle sous ce nouvel aspect et de déterminer dans quelle mesure certaines formes familiales d'hypertension artérielle sont causées par des mutations de la sous-unité β du canal sodique ou des deux autres sous-unités. L'étude de ces mutations pourrait contribuer à notre compréhension du fonctionnement cellulaire et moléculaire du canal lui-même.

- I. Canessa CM, Schild L, Buell G, Thorens B, Gautschi I, Horisberger JD, Rossier BC. The amiloride-sensitive sodium channel is made of three homologous subunits. *Nature* 1994; 367: 463-7.
- 2. Duc C, Farman N, Canessa CM, Bonvalet JP, Rossier BC. Cell specific expression of epithelial sodium channel α , β and γ subunits in aldosterone-responsive epithelia from the rat: localization by *in situ* hybridization and immunocytochemistry. *J Cell Biol* 1995 (sous presse).
- 3. Botero-Velez M, Curtis JJ, Warnock DG. Brief report: Liddle's syndrome revisited. *N Engl J Med* 1994; 330:178-81.
- 4. Shimkets RA, Warnock DG, Bositis CM, Nelson Williams C, Hansson JH, Schambelan M, Gill Jr JR, Ulick S, Milora RV, Findling JW, Canessa CM, Rossier BC, Lifton RP. Liddle's syndrome: heriable human hypertension caused by mutations in the β subunit of the epithelial sodium channel. Cell 1994 ; 79 : 407-14.
- 5. Rotin D, Bar-Sagi D, O'Brodovich H, Merlainen
- J, Lehto PV, Canessa CM, Rossier BC, Downey GP. A SH3 binding region in the epithelial Na* channel (arENaC) mediates its localization at the apical membrane. *EMBO J* 1994; 3: 4440-50.
- 6. Chardin P. Domaines SH2 et SH3: un nouveau paradigme pour la transmission du signal. *médecine/sciences* 1994; 10: 709-12.
- 7. Guyton AC. Abnormal renal function and autoregulation in essential hypertension. *Hypertension* 1991; 18 (suppl III): 49-53.

BRÈVES BREVES

La dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss est une affection récessive liée au sexe, marquée par un début tardif, des contractures et une cardiomyopathie avec risque de bloc. Le gène ED est localisé dans la partie distale de Xq28 au voisinage de celui du facteur VIII. Sa localisation par rapport aux marqueurs de la région a été récemment précisée [1], dans une zone de 2 Mb où l'on connaît une trentaine de gènes [2]. Huit d'entre eux ont une forte expression dans le cerveau ou le muscle, et ont été considérés comme des candidats possibles. Une équipe italienne (Pavie et Gênes) [3] a séquencé leurs ADNc, identifié des phases ouvertes de lecture, et cherché si l'un d'eux était en cause dans la dystrophie ED. La réponse a été positive pour le gène appelé STA. La même équipe [4] rapporte la séquence de STA, celle, déduite, de la protéine qui compte 254 acides aminés, et les premiers résultats chez des malades. Pour ce faire, les transcrits ont été transformés en ADN, amplifiés, puis séquencés directement. L'analyse a porté sur cinq sujets non apparentés. Cinq mutations différentes ont été identifiées, aboutissant dans tous les cas à une absence de produit. Trois fois il s'agissait d'un décalage aboutissant à une terminaison prématurée, (2 délétions, de 2 et de 29 pb, une insertion de 2 pb); une fois d'un

épissage anormal, une fois d'une mutation abolissant le codon d'initiation. La protéine en cause, que les auteurs proposent d'appeler «émerine », est dans l'ensemble hydrophile et ne présente une région hydrophobe qu'au voisinage du Cterminal, représentant probablement un point d'ancrage à une membrane. Elle ne ressemble pas aux protéines connues, à l'exception d'une protéine trouvée dans le thymus, appelée thymopoïétine, dont la fonction est encore inconnue [5]. Reste à découvrir sa localisation subcellulaire, ses interactions avec d'autres composantes musculaires afin de préciser sa fonction.

[1. Yates JRW, et al. J Med Genet 1993; 30:108-11.]

[2. Tribioli C, et al. Hum Mol Genet 1994; 3:1061-7.]

[3. Bione S, et al. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 10977-81.]

[4. Bione S, et al. Nature Genet 1994; 8: 323-7.]

[5. Harris CA, et al. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91:6283-7.]

La concentration plasmatique d'amyline est augmentée chez les hémodialysés mais n'a pas d'effet sur la sécrétion d'insuline. L'amyline est le composant principal des dépôts amyloïdes qui sont trouvés dans les îlots pancréatiques des diabétiques de type II, non insulinodépendants.

L'amyline est un peptide 37 acides aminés qui est contenu dans les granules sécrétoires des cellules β des îlots de Langherans, avec l'insuline, et qui est co-sécrétée avec celle-ci. Son rôle dans la pathogénie du diabète de type II est encore controversé. C'est pourquoi Ludvik et al. (Vienne, Autriche, et Padoue, Italie) ont cherché une situation dans laquelle les taux circulants d'amyline sont élevés de façon chronique pour évaluer l'effet de l'excès d'amyline sur la sécrétion d'insuline et sur la sensibilité à cette hormone. Chez les malades hémodialysés chroniques non diabétiques, les concentrations plasmatiques d'amyline sont cinq fois supérieures aux concentrations normales, ce qui suggère que l'amyline est excrétée par le rein et que l'insuffisance rénale altère cette élimination. Malgré ces taux élevés, la première phase de sécrétion de l'insuline est augmentée chez les hémodialysés par rapport aux groupes témoins; en outre, ces sujets ne développent pas de résistance à l'action de l'insuline, anomalie couramment observée dans l'obésité ou le diabète. L'amyline circulante n'est probablement pas impliquée dans la pathogénie du diabète de type II, mais son rôle local, par précipitation paracrine dans les îlots pancréatiques, ne peut pas être exclu [1]. [1. Ludvik B, et al. J Clin Invest 1994; 94:2045-50.]