

Les nouvelles de ce numéro ont été préparées par :
Elisabeth Bursaux
Ghislaine Dehaene-Lambertz⁽¹⁾
Erick Denamur⁽²⁾
Jean-Claude Dreyfus
Jean-Pierre Grünfeld
Marc Jeanpierre⁽³⁾
Axel Kahn
Dominique Labie⁽³⁾
Marc Peschanski
Federica Piccolo⁽³⁾
Hubert Vaudry⁽⁴⁾

SOMMAIRE DES NOUVELLES BRÈVES

Les mutations de l'adhaline sont responsables d'une myopathie autosomique récessive (p. 1326).

Réversion de mutations dans la tyrosinémie de type I (p. 1326).

La lésion moléculaire de la fructosurie bénigne (p. 1327).

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde par des anticorps dirigés contre le TNF α (p. 1327).

Nouvelle forme de dysérythropoïèse avec persistance de l'hémoglobine fœtale et disparition de groupes sanguins et de protéines de la membrane du globe rouge (p. 1330).

Syndrome d'immunodéficit de Wiskott-Aldrich (p. 1330).

Effets synergiques des polymorphismes géniques de l'enzyme de

conversion de l'angiotensine, ACE, et de son récepteur, AGT1R, sur le risque de l'infarctus du myocarde (p. 1331).

Le précurseur des endozépinines identifié dans le cerveau d'un amphibien (p. 1331).

Enzyme de conversion de l'angiotensine et survie des hypertendus (p. 1332).

Glycosylation des protéines et complications vasculaires du diabète sucré (p. 1332).

RMSA-1, le gène ancestral des séquences Alu? (p. 1332).

Le virus qui tue chevaux et cavalier (p. 1333).

Réparation directe par la télomérase d'extrémités subtélomériques tronquées (p. 1336).

Anomalie du récepteur du thromboxane A2 dans un trouble de l'hémostase

Parmi les maladies de l'hémostase, responsables d'hémorragies, une des plus importantes est l'absence de réponse plaquettaire au thromboxane A2. Le thromboxane, dérivé de l'acide arachidonique, déclenche l'agrégation des plaquettes en activant la phospholipase C par une réaction couplée à une protéine G [1]. On connaît depuis plus de dix ans des malades dont le défaut hématologique est dû à une absence de réponse au thromboxane A2 (TXA2). Un travail japonais récent [2] apporte la preuve d'une anomalie du récepteur du TXA2 chez deux sujets dont les plaquettes s'agrègent mal sous l'effet du TXA2, alors même qu'elles sont

capables de se lier à des analogues du thromboxane. Les auteurs ont donc fait l'hypothèse que cette maladie autosomique dominante était due à une anomalie du récepteur du TXA2. Le gène de ce récepteur a été localisé sur le bras court du chromosome 19 [3]. La même équipe japonaise avait cloné son ADNc en 1991 [4] et montré que sa séquence l'apparentait à la famille des récepteurs couplés aux protéines G. Pour l'étude des malades, on partit de messenger de plaquettes soumis à transcription inverse puis amplifié de manière à cribler la totalité de la portion codante. L'ADN génomique fut également exploré. On trouva une seule mutation G \rightarrow T au

(1) Laboratoire de sciences cognitives et psycholinguistique, 54, boulevard Raspail, 75270 Paris Cedex 06, France.
 (2) Inserm U. 120, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France.
 (3) Inserm U. 129, CHU Cochin, 24, rue du faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France.
 (4) Inserm U. 413, université de Rouen, place Émile-Blondel, 76821 Mont-Saint-Aignan Cedex, France.

nucléotide 179, provoquant un changement d'une arginine en leucine au codon 60. Cette mutation était à l'état homozygote chez le sujet examiné. Elle faisait disparaître un site de restriction pour l'enzyme HhaI, permettant de cribler l'ADN génomique des membres de la famille. Deux enfants et un frère furent trouvés hétérozygotes. La même mutation du codon 60 fut trouvée chez un autre malade non apparenté. L'effet fonctionnel de cette mutation a été étudié par expression des protéines normale et mutée dans des cellules COS transfec-tées de façon stable. Le récepteur mutant avait la même affinité de liaison que le témoin pour un analogue de TXA2. En revanche, la capacité d'activer la cascade PLC par augmentation de la production d'IP3 sous stimulation par un agoniste du TXA2 appelé STA2 était fortement diminuée. L'expression du récepteur muté montrait ainsi la même anomalie fonctionnelle que le malade.

Ce travail montre qu'un trouble du récepteur du TXA2 est bien responsable des anomalies de l'hémostase chez les malades. La maladie est dominante et les hétérozygotes sont atteints ; mais l'observation de la première famille montre que les symptômes sont plus graves chez l'homozygote. La structure du récepteur, basée sur la séquence [4], est bien celle que l'on attend d'un récepteur couplé aux protéines G, avec

ses sept segments transmembranaires (figure 1). L'arginine 60 est située dans la première boucle intracytoplasmique, une région impliquée en principe dans la reconnaissance récepteur-protéine G, une position caractérisée par la présence générale d'un acide aminé basique (lysine ou arginine) dans de nombreux récepteurs. Il est probable que la fonction est altérée par son remplacement par un acide aminé non chargé, comme la leucine.

On sait – un récent prix Nobel vient encore de le confirmer – l'importance qu'ont prise les protéines G, en physiologie comme en pathologie. Leur altération donne en général lieu à des maladies dominantes, comme c'est le cas dans la résistance au thromboxane A2, même si la gravité est plus grande chez l'homozygote. On sait aussi que deux explications opposées sont possibles, dans ces maladies où les mutations sont en règle des faux-sens qui ne suppriment pas la production de la protéine : la perte d'activité, avec interaction entre sous-unités normales et altérées, ou un « gain de fonction », avec activation constitutive de la protéine. Dans le cas qui nous intéresse ici, les auteurs penchent en faveur d'une perte de fonction, puisque la transfection aboutit à une incapacité de relayer l'interaction avec une protéine G.

J.C.D.

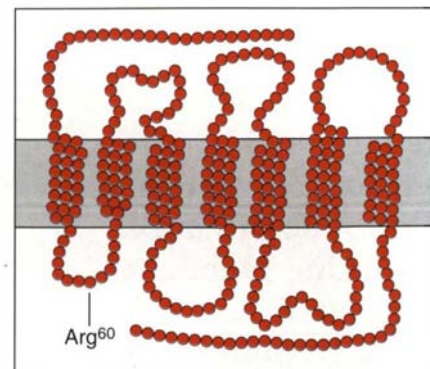


Figure 1. **Structure du récepteur au TXA2.** La figure montre les sept segments transmembranaires et la position de la mutation. En haut : zone extracellulaire ; en bas, zone intracytoplasmique. (D'après [2].)

1. Shenker A, Goldsmith P, Unson CG, Spiegel AM. The G protein coupled to the thromboxane A2 receptor in human platelets is a member of the novel Gq family. *J Biol Chem* 1991 ; 266 : 9309-13.
2. Hirata T, Kakizuka A, Ushikubi F, Fuse I, Okuma M, Narumiya S. Arg 60 to Leu mutation of the human thromboxane A2 receptor in a dominantly inherited bleeding disorder. *J Clin Invest* 1994 ; 94 : 1662-7.
3. Nüsing RM, Hirata M, Kakizuka A, Eki T, Ozawa K, Narumiya S. Characterization and chromosomal mapping of the human thromboxane A2 receptor gene. *J Biol Chem* 1993 ; 268 : 253-9.
4. Hirata M, Hayashi Y, Ushikubi F, Yokota Y, Kageyama R, Nakanishi S, Narumiya S. Cloning and expression of cDNA for a human thromboxane A2 receptor. *Nature* 1991 ; 349 : 617-20.