

■■■ **Glomérules rénaux et animaux transgéniques.** Grâce à l'utilisation des souris transgéniques, L.J. Striker *et al.* ont montré que l'introduction de facteurs de croissance dans le génome de l'animal peut aboutir au développement de néphropathies glomérulaires progressives [1-3]. La régulation de la croissance et du développement normal est en grande partie assurée par les *insulin-like growth factors* (IGF). L'IGF-1 est ainsi impliqué dans le développement du rein et dans l'hypertrophie compensatrice qui succède à une néphrectomie unilatérale. Sa production est commandée par l'hormone de croissance (GH), elle-même contrôlée par le *growth-hormone releasing factor* (GHRF). Chez les souris transgéniques pour ces dernières hormones, on observe une croissance excessive mais harmonieuse. Le gène de fusion contient de la métallothionéine comme promoteur, ce qui fait que l'hormone en excès est essentiellement produite par le tissu hépatique. Les taux circulants de GH sont très élevés. Tous les animaux transgéniques ont une protéinurie et meurent d'insuffisance rénale. Les reins sont le siège de lésions de glomérulosclérose progressive. Les glomérules augmentent de taille, mais plus rapidement que l'animal ou le reste du rein. D'autres souris transgéniques pour GH ont été créées. Le gène pour GH a été fusionné au gène d'une kinase exprimée dans le tube rénal proximal. Les lésions glomérulaires de ces animaux sont comparables aux précédentes. A l'inverse, chez des souris transgéniques pour l'IGF-1, les reins et les glomérules sont augmentés de taille, mais de façon harmonieuse. Les lésions de glomérulosclérose ne se développent pas ; les animaux n'ont pas de protéinurie. Ces observations suggèrent que c'est l'augmentation excessive, dysharmonieuse de taille des glomérules qui déclenche l'apparition des lésions glomérulaires sévères, par un mécanisme mal connu et qui pourrait s'appliquer à certaines maladies glomérulaires humaines.

- [1. Striker J, *et al.*, Actualités néphrologiques, Hôpital Necker, Paris : 1990 ; Flammarion, 93-106 (sous presse).]
- [2. Doit, T, *et al. Am J Pathol*, 1990 (sous presse).]
- [3. Doit T, *et al Am J Pathol*, 1988 ; 131 : 398-403.]

■■■ **Les complications oculaires du diabète pourraient être dues à l'accumulation de fructose 3-phosphate (F3P) dans le cristallin.** Après induction d'un diabète chez l'animal, l'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire révèle la présence, dans le cristallin, d'un composé identifié comme étant du F3P par Benjamin Szwegold *et al.* [1] du Fox Chase Cancer Center à Philadelphie. Le F3P serait formé à partir du glucose et pourrait ensuite être réduit en sorbitol 3-phosphate, réagir avec des protéines ou bien encore être hydrolysé en 3-désoxyglucosone (3dG). Comme son métabolite le 3dG, le F3P est un puissant agent glycosylant. L'accumulation de ces produits dans le cristallin est donc un argument de plus en faveur de « l'hypothèse de la glycosylation » selon laquelle les bases biochimiques des complications du diabète seraient dues à des altérations structurales et à des modifications d'activités enzymatiques par fixation de dérivés du glucose sur les protéines. La démonstration que, *in vitro*, la lactate déshydrogénase et la fructose 1,6-bisphosphate aldolase sont inhibées par le F3P et le 3dG conforte l'hypothèse des auteurs qui se trouve aussi renforcée par la présence de ces composés glycosylants dans d'autres tissus de rats diabétiques, tel le nerf sciatique.

- [1. Szwegold BS, *et al. Science* 1990 ; 247 : 451-4.]

■■■ **L'hyperthermie maligne est-elle due à une mutation du gène codant pour le récepteur de la ryanodine ?** L'hyperthermie maligne est une affection à transmission autosomique dominante, redoutable en ce

qu'elle est une cause majeure d'accidents graves, souvent mortels, déclenchés par l'administration d'anesthésiques tels que l'halotane, d'agents décontracturants ou de caféine. La symptomatologie comporte une contracture musculaire continue associée à une très importante hyperthermie et à des désordres métaboliques secondaires à l'hypercatabolisme. Il existe une maladie porcine homologue dont il a été montré que le gène de susceptibilité était proche du *locus* GPI (glucose phosphate isomérase). Chez l'homme, ce *locus* est situé en 19q12-13.2. Or, il a récemment été démontré que le gène codant pour le récepteur de la ryanodine était localisé en 19q13.1 (cité dans [1]). Le récepteur de la ryanodine est le canal calcique du réticulum sarcoplasmique du muscle squelettique ; il est couplé au récepteur dépendant du voltage et sensible à la dihydropyridine, véritable « senseur » des courants de dépolarisation issus de la transmission d'un influx nerveux (*m/s n° 1, vol. 6, p. 72*). Ce système joue donc le rôle principal dans le déclenchement de la contraction musculaire en réponse à une excitation. Deux équipes viennent de démontrer que l'hyperthermie maligne humaine semblait contrôlée par un gène homologue du gène porcine [1, 2], ségrégeant avec le gène du récepteur de la ryanodine [1], qui apparaît donc comme le candidat privilégié au rôle de « gène de susceptibilité ». On comprend bien comment des anomalies fonctionnelles du canal calcique sarcoplasmique pourraient entraîner des hypercontractions musculaires. Reste à identifier les mutations en cause. Si elles sont en petit nombre, faciles à rechercher chez les malades, leur identification permettra de mettre au point un test diagnostique simple faisant appel à la PCR, test qui fait actuellement cruellement défaut.

- [1. McLennan D, *et al. Nature* 1990 ; 343 : 559-61.]
- [2. McCarthy TV, *et al. Nature* 1990 ; 343 : 562-4.]