Une nouvelle chaîne α du collagène de type IV, α 5 (IV) : un candidat au rôle de molécule altérée dans le syndrome d'Alport. Le collagène de type IV qui est le composant principal des membranes basales, est constitué de deux chaînes α, α_1 (IV) et α_2 (IV), dont la structure primaire a été déterminée. Ces chaînes comprennent un domaine carboxy-terminal non collagénique (NC) ou globulaire. On a rapporté par la suite qu'il existerait également deux autres chaînes α, α_3 (IV) et α_4 (IV), qui n'ont pas été jusqu'à présent complétement caractérisées. L'antigène de Goodpasture *(médecine-sciences, n° 3, vol. 4, p. 197)* est localisé dans le domaine NC du collagène de type IV et, selon certains auteurs, il serait localisé dans le domaine NC de la chaîne α_3. Hostikka *et al.* [1] ont étudié une librairie d'ADNc de placenta humain en utilisant un oligonucléotide qui code pour une courte séquence consensus présente dans le domaine NC des chaînes α_1 et α_2 (IV), de l'homme et de la souris. Les clones positifs pour cet oligonucléotide mais non pour les ADN_C d'α_1 et α_2 (IV) ont été isolés, sous-clonés et séquencés. Ainsi l'existence d'une nouvelle chaîne α_5 (IV) a pu être démontrée. Cette chaîne est plus proche de α_1 que de α_2 ; dans le domaine NC, l'identité de séquence avec α_1 est de 83 % alors qu'elle n'est que de 63 % avec α_2. Le domaine NC de α_5 et de α_1 contient 229 résidus. Le domaine collagénique de α_5 est identique à 58 % au domaine correspondant de α_1 (IV). Un antisérum dirigé contre la chaîne α_5 (IV) a été préparé. L'analyse par *immunoblotting* à partir de la membrane basale de fibroblastes cutanés montre que cet antisérum révèle une bande correspondant à une chaîne polypeptidique d'environ 185 kDa. En immunofluorescence, l'antisérum se fixe de façon élective le long de la membrane basale glomérulaire (MBG) de rein humain ; un antisérum dirigé contre le domaine NC du collagène de type IV, d'origine placentaire, se fixe non seulement le long de la MBG, mais aussi le long des membranes basales de la capsule de Bowman et des tubes distaux. La nouvelle chaîne α_5 est donc limitée dans le rein au glomérule. Le syndrome d'Alport (maladie héréditaire qui comporte une atteinte rénale et une hypoacousie) est caractérisé par un défaut de l'antigène de Goodpasture ; le plus souvent le syndrome se transmet selon le mode dominant lié au chromosome X ; le gène mutant a été localisé au bras long du chromosome X dans la région Xq22. Les gènes codant pour α_1 et α_2 (IV) ont été localisés en 13 q ; une anomalie de ces gènes ne peut donc pas être en cause directement dans cette forme du syndrome d'Alport. En utilisant des hybrides somatiques homme-souris et l'hybridation *in situ*, Hostikka *et al.* ont localisé le gène codant pour α_5 (IV) dans la région Xq22. Chez un homme atteint, les auteurs indiquent qu'ils n'ont pas mis en évidence de réarrangement majeur dans le région du gène, mais il reste à étudier dans le détail ce locus chez des sujets normaux et dans des familles atteintes de syndrome d'Alport.

[1. Hostikka, *et al. Proc Natl Sci USA* 1990 ; 87 : 1606-10.]

Comment accroître les effets du facteur atrial natriurétique. Le facteur atrial ou atriopeptine (AP) a des propriétés natriurétiques/diurétiques et vasodilatatrices. Le GMP cyclique est le médiateur intracellulaire de l'action de l'AP. Pour accroître les effets de l'AP, deux approches pharmacologiques ont été étudiées : soit s'opposer à l'endopeptidase ou atriopeptidase responsable de la dégradation de l'AP [1], soit s'opposer à la destruction du GMP cyclique en utilisant un inhibiteur de la phosphodiestérase impliquée. C'est cette dernière voie qui a été explorée par Wilkins *et al.* [2] chez le rat non anesthésié, à l'aide d'un inhibiteur sélectif de la phosphodiestérase du GMP cyclique, le M + B 22948. Ce produit potentialise (environ trois fois) les effets natriurétiques de l'AP administré à faible dose, sans accroître l'effet hypotenseur. L'augmentation aiguë du volume extracellulaire par une solution salée isotonique s'accompagne d'une élévation de l'AP plasmatique et du GMP cyclique urinaire ; le M + B 22948 accroît la réponse natriurétique et l'excrétion urinaire de GMP cyclique alors qu'à l'inverse l'administration d'un anticorps monoclonal anti-AP atténue ces effets. Ces résultats indiquent que le GMP cyclique est bien le médiateur de l'action natriurétique de l'AP. L'inhibiteur de la phosphodiestérase peut avoir un intérêt pharmacologique, voire thérapeutique : les effets natriurétiques sont amplifiés, sans que l'effet hypotenseur soit accru (plus la baisse tensionnelle est importante, plus la perfusion sanguine rénale risque de s'abaisser, et plus l'effet natriurétique risque de s'effacer). Cette étude pose également la question de savoir pourquoi l'effet vasorelaxant et hypotenseur n'est pas augmenté par l'inhibiteur de la phosphodiestérase. Le GMP cyclique est également le médiateur intracellulaire d'autres actions vasorelaxantes, notamment celles qui dépendent du facteur relaxant d'origine endothéliale et des vasodilatateurs nitrés. Ces derniers effets sont-ils ou non potentialisés par un inhibiteur sélectif de la phosphodiestérase du GMP cyclique ?

[1. Northridge DB, *et al. Lancet* 1989 ; 2 : 591-3.]
[2. Wilkins MR, *et al. J Clin Invest* 1990 ; 85 : 1274-9.]