

Des souris déficientes en facteur de transcription HNF1 α , modèles de phénylcétonurie et du syndrome de De Toni-Debré-Fanconi

Deux gènes chez la souris et chez l'homme codent pour le facteur HNF1 α (*hepatocyte nuclear factor 1 α*) et son semblable vHNF1 (ou HNF1 β). Les deux protéines sont très semblables dans leurs domaines de liaison à l'ADN et de dimérisation. La liaison à l'ADN dépend d'un domaine « hélice-coude-hélice » apparenté aux homéoboîtes des gènes du développement ; ce domaine est apparenté au motif POU décrit, notamment, chez les vertébrés au niveau des protéines Pit-1, Oct-1 et Oct-2 (*m/s n° 1, vol. 6, p. 77*) et du domaine de dimérisation. Au cours du développement, le gène *hnf1 β* est exprimé dans l'intestin primitif, dans le mésonéphros et dans l'ébauche hépatique légèrement avant *hnf1 α* . Chez l'adulte, les deux protéines HNF1 α et β sont synthétisées dans le foie, les entérocytes, les cellules du tubule rénal proximal, le pancréas exocrine et endocrine. Dans ces différents tissus, les isoformes de HNF1 forment des homo- et des hétérodimères avec prédominance des homodimères HNF1 α dans le foie et des hétérodimères HNF1 α /HNF1 β dans le tubule proximal du rein.

Des sites de fixation pour les facteurs de transcription HNF1 jouent un rôle important dans la transcription de la majorité des gènes exprimés dans le foie, tels ceux codant pour l'albumine, l' α -fœtoprotéine, les chaînes α et β du fibrinogène, la pyruvate kinase, l'aldolase B. De tels sites de fixation peuvent être trouvés aussi bien à proximité des sites de début de la transcription que beaucoup plus éloignés, dans des régions *enhancer*. Afin de préciser le rôle du facteur transcriptionnel HNF1 α dans

la différenciation cellulaire, dans l'organogenèse et dans l'expression des gènes cibles terminaux, Pontoglio *et al.* du laboratoire de Moshe Yaniv, en collaboration avec l'équipe de Charles Babinet, à l'institut Pasteur de Paris et Michelle Hadchouel à l'hôpital du Kremlin Bicêtre, ont invalidé le gène *hnf1 α* par recombinaison homologue. Les animaux déficients pour ce facteur ont un développement embryonnaire normal, mais ils meurent rapidement après leur sevrage. Cinquante pour cent survivent jusqu'au 26^e jour, moins de 15 % au-delà du 42^e jour et moins de 1 % au-delà de 3 mois. Un retard de croissance et un déficit pondéral de 40 à 60 % par rapport à des animaux non déficients de la même fratrie sont observés. Les homozygotes montrent une hépatomégalie et une hypercholestérolémie.

La cause probable des troubles de croissance et de la cachexie observée est une glycosurie détectable précocement après la naissance (2^e au 3^e jour), pouvant dépasser 1g/jour, soit plus du dixième du poids total de l'animal ! Évidemment, cette glycosurie massive est accompagnée d'une très importante polyurie. Une aminoacidurie, également massive, complète le tableau, évoquant la tubulopathie du syndrome rénal de De Toni-Debré-Fanconi. Enfin, les animaux homozygotes ont une hyperphénylalaninémie, atteignant les niveaux observés chez les malades atteints de phénylcétonurie. En revanche, la concentration de protéines plasmatiques, notamment d'albumine, est normale. D'un point de vue biochimique, le déficit en facteur

de transcription HNF1 α est aisément prouvé, associé à une augmentation, dans le foie, de l'isoforme HNF1 β . Les gènes possédant un site de fixation des facteurs HNF1 dans leur promoteur, tels ceux de l'albumine, et l' α -1 antitrypsine, sont transcrits à un taux réduit alors que le gène de la phénylalanine hydroxylase, dont le *enhancer* possède un site HNF1, est totalement inactif. Ce dernier déficit est évidemment la cause du syndrome phénylcétonurique.

Ces résultats suggèrent que le facteur HNF1 α n'est pas indispensable au développement embryonnaire ni à la formation des dérivés endodermiques de l'intestin primitif et du rein. Il n'est pas non plus totalement indispensable à la transcription de très nombreux gènes dont il a été montré qu'ils étaient activés en *trans* par les protéines HNF1. Il est probable que HNF1 β , en concentration augmentée dans le foie, compense alors le déficit en HNF1 α . Cependant, cette compensation n'apparaît pas pour le gène de la phénylalanine hydroxylase. Il se pourrait que HNF1 β pût remplacer HNF1 α au niveau des sites de fixation situés à proximité des boîtes TATA, mais non à distance, dans des *enhancers*, par exemple au niveau du *enhancer* du gène de la phénylalanine hydroxylase (Daniela Faust et Mary Weiss, Institut Pasteur de Paris, résultats non publiés). La tubulopathie intéresse le tissu rénal où HNF1 α est normalement produit. Quoique HNF1 β soit synthétisé aux mêmes niveaux que l'isoforme α dans le tubule proximal du rein, il ne peut ici compenser le déficit de ce dernier. On peut faire l'hypothèse qu'un ou plusieurs gènes du tubule rénal proxi-

mal se comportent comme le gène de la phénylalanine hydroxylase au niveau du foie et ne peuvent être stimulés que par HNF1 α ou par les hétérodimères HNF1 α /HNF1 β . Cette cible du déficit en HNF1 α au niveau du tubule rénal n'a cependant pas encore été détectée, et les candidats pourraient être multiples. En effet, chez l'homme, un syndrome de De Toni-Debré-Fanconi est observé aussi dans différentes situations associées à des maladies génétiques primitives comme la cystinose, l'intolérance héréditaire au fructose, la galactosémie, la tyrosinémie de type I, la mala-

die de Wilson, la glycoséose de type I, le syndrome oculo-cérébro-rénal de Lowe. Glycosurie et aminoacidurie peuvent également être détectées dans le rachitisme dépendant de la vitamine D. Enfin, certaines formes de syndromes rénaux de De Toni-Debré-Fanconi sont idiopathiques et pourraient être dues à des mutations dans le gène *HNF1 α* . Ainsi le système des isoformes HNF1 α et HNF1 β offre-t-il un exemple supplémentaire du mélange de redondance et de spécificité d'action caractérisant les membres de nombreuses familles multigéniques. Ces études montrent

aussi que l'inactivation d'un facteur de transcription à homéoboîte apparaissant au jour 10,5 du développement n'affecte pas le développement embryonnaire, mais seulement le développement postnatal de l'organisme.

A.K.

1. Pontoglio M, Barra J, Hadchouel M, Doyen A, Kress C, Poggi Bach J, Babinet C, Yaniv M. Hepatocyte nuclear factor 1 (HNF1) inactivation results in hepatic dysfunction, phenylketonuria and renal Fanconi syndrome. *Cell* 1996 (sous presse)