

Découverte d'une protéine intestinale épithéliale mutée dans la maladie de Crohn : le transporteur des acides biliaires dépendant du sodium

La maladie de Crohn, maladie inflammatoire cryptogénétique de l'intestin, plus fréquente dans l'hémisphère Nord mais en progression au niveau mondial, frappe particulièrement les adolescents et les adultes jeunes. Cette maladie, qui évolue par poussées entrecoupées de périodes de rémission, se caractérise par une inflammation chronique de l'intestin donnant lieu à des douleurs abdominales et des diarrhées importantes. On n'en connaît pas la cause. Alors qu'aucune anomalie première de l'épithélium intestinal n'a pu être démontrée chez les patients atteints de la maladie de Crohn, une composante liée à l'environnement (bactérienne, virale, tabagique chez les femmes) et une composante génétique (certifiée d'après une étude de jumeaux) sont impliquées dans l'apparition de la maladie [1]. Des travaux récents d'une équipe américaine révélant, chez un malade atteint de la maladie de Crohn, l'existence d'une mutation au niveau du gène codant pour le transporteur des acides biliaires dépendant du sodium, sont tout à fait en faveur de l'influence d'un facteur génétique dans la maladie de Crohn [2]. Ce gène intestinal a été cloné par cette même équipe, chez le hamster puis chez le rat; son produit, une glycoprotéine de 48 kDa constituée de 348 acides aminés, est synthétisé principalement dans l'intestin au niveau du cæcum, du côlon proximal et de l'iléon, mais aussi dans le rein [3].

Au niveau de l'iléon, elle est présente dans la membrane apicale (bordure en brosse) des cellules épithéliales constituant les villosités intestinales. Alors qu'elle est très faiblement produite dans l'iléon de rat nouveau-né, elle augmente brutalement au moment du sevrage et subit une maturation post-transcriptionnelle, notamment une glycosylation, se traduisant par une augmentation du poids moléculaire de la protéine. C'est au cours du clonage du gène codant pour la protéine humaine et de sa caractérisation qu'une forme non fonctionnelle du transporteur a été identifiée chez un patient atteint de la maladie de Crohn. Ainsi, à l'aide d'une banque d'ADNc construite à partir d'un fragment d'iléon de ce patient, un ADNc codant pour le transporteur humain des acides biliaires désigné ISBT (*ileal Na⁺/bile acid cotransporter*) a été isolé. Après transfection du clone humain dans des cellules COS, les propriétés de transport de la protéine recombinante ont été évaluées par mesure du captage de taurocholate tritié. Alors que celui-ci est augmenté jusqu'à 600 fois dans les cellules transfectées avec un clone fonctionnel codant pour la protéine ISBT de hamster, une augmentation négligeable a été détectée dans les cellules transfectées avec le clone humain issu du patient. Il faut noter qu'on ne possédait pas encore de clone issu de sujets sains. A l'aide de protéines chimères homme/hamster recombinantes, le défaut respon-

sable de l'inactivation du transporteur humain a pu être localisé dans la partie carboxy-terminale de la protéine. L'analyse de la séquence génomique codant pour cette région de la protéine révèle ainsi, chez le patient, la substitution ponctuelle d'un nucléotide, substitution qui se traduit au niveau de la protéine par le remplacement d'une proline par une sérine. L'absence d'une proline, acide aminé déterminant pour la structure d'une protéine et son repliement, peut engendrer une altération du ciblage de la protéine à la surface cellulaire ou de sa fonction. Dans le cas de la protéine humaine clonée dans cette étude, aucune influence de cette mutation sur le ciblage de la protéine n'a été observée. La mutation de la protéine modifierait le processus de transport des sels biliaires. L'analyse génétique du patient et de la parenté de premier degré montre que le patient est hétérozygote pour cette mutation, de même que sa mère et un frère; ces deux derniers ne présentent cependant aucun symptôme de maladie de Crohn. En revanche, le père et un autre frère ne sont pas porteurs de la mutation. La relation directe entre la mutation du gène du transporteur des acides biliaires et les désordres physiologiques dus à la maladie de Crohn n'est pas établie. On peut penser que ce facteur génétique influence la susceptibilité particulière pour cette maladie et/ou aggrave ses symptômes. C'est la première fois qu'on

détecte une mutation dans un gène codant pour une protéine de transport intestinal chez un sujet atteint de la maladie de Crohn. Ce serait un hasard surprenant que le déclenchement de la maladie soit indépendant de cette anomalie. Une voie nouvelle vers la compréhension de cette maladie encore incurable aujourd'hui est-elle en train de s'ouvrir ?

B.A.

1. Cortot A, Colombel JF, Gower-Rousseau C. Epidémiologie et génétique des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin. *médecine/sciences* 1993 ; 9 : 868-74.
2. Wong MH, Oelkers P, Dawson PA. Identification of a mutation in the ileal sodium-dependent transporter gene that abolishes transport activity. *J Biol Chem* 1995 ; 270 : 27228-34.
3. Schneider BL, Dawson PA, Christie DM, Hardikar W, Wong M. Cloning and molecular characterization of the ontogeny of a rat ileal sodium-dependent bile acid transporter. *J Clin Invest* 1995 ; 95 : 745-54.