Document generated on 07/15/2025 3:33 p.m.

M/S : médecine sciences

Mutations des gènes du système rénine-angiotensine et dysgénésie tubulaire rénale
Mutations in genes in the renin-angiotensin system and renal tubular dysgenesis

Olivier Gribouval, Corinne Antignac and Marie-Claire Gubler

Volume 22, Number 3, mars 2006

Vieillissement

URI: https://id.erudit.org/iderudit/012775ar

See table of contents

Publisher(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (print)
1958-5381 (digital)

Explore this journal

Cite this article

Gribouval, O., Antignac, C. & Gubler, M.-C. (2006). Mutations des gènes du système rénine-angiotensine et dysgénésie tubulaire rénale. *M/S : médecine sciences*, *22*(3), 246–248.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2006

This document is protected by copyright law. Use of the services of Érudit (including reproduction) is subject to its terms and conditions, which can be viewed online.

https://apropos.erudit.org/en/users/policy-on-use/

This article is disseminated and preserved by Érudit.

Érudit is a non-profit inter-university consortium of the Université de Montréal, Université Laval, and the Université du Québec à Montréal. Its mission is to promote and disseminate research.

https://www.erudit.org/en/

RÉFÉRENCES

1. Horvitz HR, Herskowitz I. Mechanisms of asymmetric cell division : two Bs or not two Bs, that is the question. *Cell* 1992 ; 68 : 237-55.
2. Ahringer J. Control of cell polarity and mitotic spindle positioning in animal cells. *Curr Opin Cell Biol* 2003 ; 15 : 73-81.
3. Wess J. G-protein-coupled receptors : molecular mechanisms involved in receptor activation and selectivity of G-protein recognition. *FASEB J*1997 ; 11 : 346-54.
4. Fichelson P, Gho M. The glial cell undergoes apoptosis in the microchaete lineage of Drosophila. *Development* 2003 ; 130 : 123-33.
5. Bellaiche Y, Radovic A, Woods DF, *et al*. The partner of Inscuteable/Discs-large complex is required to establish planar polarity during asymmetric cell division in Drosophila. *Cell* 2001 ; 106 : 355-66.
6. Bernard ML, Peterson YK, Chung P, *et al*. Selective interaction of AGS3 with G-proteins and the influence of AGS3 on the activation state of G-proteins. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 1585-93.
7. Tall GG, Krumins AM, Gilman AG. Mammalian Ric-8A (synembryn) is a heterotrimeric Galpha protein guanine nucleotide exchange factor. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 8356-62.
8. David N, Martin CA, Segalen M, *et al. Drosophila* Ric8 regulates Gαi cortical localisation to promote Gαi-dependent planar orientation of the mitotic spindle during asymmetric cell division. *Nat Cell Biol* 2005 ; 7 : 1083-90.
9. Michaelson D, Ahearn I, Bergo M, *et al.* Membrane trafficking of heterotrimeric G proteins *via* the endoplasmic reticulum and Golgi. *Miol Biol Cell* 2002 ; 13 : 3294-302.
10. Hampoelz B, Hoeller O, Bowman SK, *et al*. Drosophila Ric-8 is essential for plasma-membrane localization of heterotrimeric G proteins. *Nat Cell Biol*2005 ; 7 : 1099-105.
11. Wang H, Ng KH, Qian H, *et al*. Ric-8 controls Drosophila neural progenitor asymmetric division by regulating heterotrimeric G proteins. *Nat Cell Biol* 2005 ; 7 : 1091-8.
12. Afshar K, Willard FS, Colombo K, *et al*. Cortical localization of the Galpha protein GPA-16 requires RIC-8 function during C. elegans asymmetric cell division. *Development* 2005 ; 132 : 4449-59.
13. Gho M, Schweisguth F. Frizzled signalling controls orientation of asymmetric sense organ precursor cell divisions in Drosophila. *Nature* 1998 ; 393 : 178-81.
14. Gong Y, Mo C, Fraser SE. Planar cell polarity signalling controls cell division orientation during zebrafish gastrulation. *Nature* 2004 ; 430 : 689-93.
15. Du Q, Macara IG. Mammalian Pins is a conformational switch that links NuMA to heterotrimeric G proteins. *Cell* 2004 ; 119 : 503-16.

NOUVELLE

Mutations des gènes du système rénine-angiotensine et dysgénésie tubulaire rénale

Olivier Gribouval, Corinne Antignac, Marie-Claire Gubler

O Gribouval, M.C. Gubler : Inserm U574.
C. Antignac : Inserm U574
et Département de Génétique.
Hôpital Necker-Enfants Malades,
149, rue de Sèvres,
75015 Paris, France.
antignac@necker.fr
gubler@necker.fr

> La dysgénésie tubulaire rénale (DTR) autosomique récessive est une néphropathie rare du fœtus se traduisant par une anurie précoce et persistante, responsable d'oligoamnios sévère et du cortège de malformations - dysmorphie faciale, déformation des membres et hypoplasie pulmonaire - constituant la séquence de Potter. Elle est caractérisée histologiquement par l'absence ou le nombre très réduit de tubes proximaux identifiables *(Figure 1A)*. Depuis la description princeps par Allanson [1], le tableau clinique a été complété : un défaut d'ossification de la voûte crânienne est fréquemment présent, et une hypotension sévère et réfractaire aux traitements est signalée par quelques auteurs [2]. Des anomalies vasculaires rénales sont constamment observées. Elles sont caractérisées par un épaississement marqué de la paroi musculaire des artères préglomérulaires et interlobulaires. L'évolution de la maladie est toujours sévère, la plupart des patients mourant *in utero,* ou dans les 48 heures suivant la naissance, en anurie et insuffisance respiratoire. Des survies de quelques jours ou semaines ont été observées chez un très petit nombre de patients dialysés dès la ils sont restés anuriques. Seuls, à notre connaissance, deux patients ont récupéré une diurèse, mais sont en insuffisance rénale chronique ou terminale.

Sur la piste du système rénine-angiotensine ?

L'étiologie de ce syndrome est longtemps restée mystérieuse. Cependant, l'observation de lésions tubulaires semblables dans les reins fœtaux ischémiques [3, 4] et le développement d'un phénotype clinique et pathologique similaire chez les fœtus exposés à des drogues bloquant la formation ou l'action de l'angiotensine II [5, 6], situations s'accompagnant d'une hyperproduction de rénine, ont orienté nos recherches vers le système rénine-angiotensine (SRA). Ce système est constitué d'un ensemble de protéines dont l'activation aboutit à la production du peptide actif, l'angiotensine II, qui joue un rôle majeur dans la régulation de la pression artérielle et du bilan sodé. L'angiotensinogène (AGT) synthétisé par les hépatocytes, est clivé dans la circulation par la rénine, une aspartyl protéase, synthétisée et libérée par les cellules juxtaglomérulaires des artérioles afférentes du cortex rénal. L'angiotensine 1 - le décapeptide résultant de ce clivage - est convertie en angiotensine II (AII) par l'enzyme de conversion (ECA) produite par l'endothélium vasculaire et, dans le rein, par l'épithélium tubulaire proximal. L'angiotensine II se lie à deux types de récepteurs, l'AT1 médiateur de son effet vasopresseur, et l'AT2 ayant une activité antagoniste. La rénine constitue l'étape limitante de cette cascade catalytique et son taux de sécrétion dépend des conditions hémodynamiques rénales et du flux sodé dans le tube distal du rein. En outre, sa production est régulée négativement par l'AII. Tous les éléments du SRA

sont exprimés dans le rein fœtal humain dès la 5e semaine de gestation [7] et des travaux expérimentaux ont montré qu'ils étaient fonctionnels chez le fœtus. Nous avons donc étudié l'expression rénale de la rénine, marqueur de l'activité du SRA, chez les patients atteints de DTR et réalisé une étude moléculaire des différents gènes du système chez 11 individus appartenant à 9 familles dont 5 étaient consanguines.

Découverte des gènes impliqués dans la DTR ?

Des anomalies majeures de l'expression rénale de rénine ont été observées chez tous les patients : augmentation de l'expression dans la plupart des cas *(Figure 1B)*, absence complète de rénine dans 3 familles [8, 9]. Cette dernière observation désignait le gène *REN* codant la rénine comme le premier candidat pour la maladie. Effectivement, dans ces 3 familles consanguines, des mutations homozygotes du gène *REN* ont été identifiées. Et comme le suggérait l'absence de rénine, il s'agit de mutations « perte de fonction » : mutation non-sens dans une famille, mutations dans les sites d'épissage, décalant le cadre de lecture dans les deux autres. Le séquençage systématique de *REN* a permis d'identifier en outre, chez un patient d'une famille non consanguine, des mutations hétérozygotes composites : une mutation dans le site donneur d'épissage, et une mutation faux sens particulièrement intéressante car touchant l'acide aspartique 104, dans le site catalytique actif de l'enzyme, indispensable au clivage de l'angiotensinogène libérant l'angiotensine I. Cette seconde mutation permet la production de rénine, mais d'une rénine inactive, production très augmentée, par perte de la régulation négative de sa synthèse par l'AII.

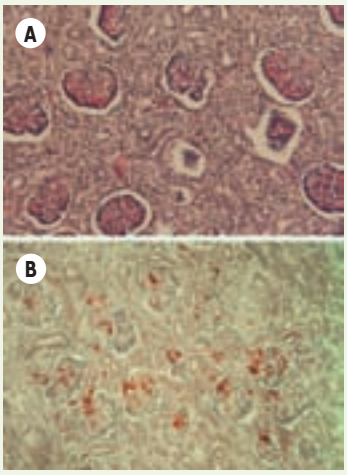

Figure 1. ***Dysgénésie tubulaire rénale. A.*** Absence de tubes proximaux identifiables. ***B.*** Expression rénale massive de rénine : des cellules rénine-positives sont nombreuses dans tous les appareils juxta-glomérulaires et sont également présentes dans la paroi des artères préglomérulaires et dans les axes mésangiaux

Une mutation du gène *AGT,* codant l'angiotensinogène, a été détectée à l'état homozygote dans une famille consanguine. Cette mutation ponctuelle, du dernier nucléotide de l'exon 3, affecte le site donneur d'épissage, et entraîne théoriquement la synthèse d'une protéine ayant perdu une partie de son domaine serpine. Elle s'accompagne d'une production rénale massive de rénine, probablement par défaut d'AII, des études *in vitro,* ayant montré que l'intégrité du domaine serpine était nécessaire à l'interaction entre la rénine et l'angiotensinogène.

Des mutations du gène *ACE* ont également été identifiées : (1) délétion homozygote de 4 nucléotides, dans l'exon 8 du gène, chez 2 patients appartenant à une famille consanguine ; la protéine, si elle est produite, est non fonctionnelle car amputée de son 2e domaine catalytique, de ses séquences transmembranaire et intracytoplasmique ; (2) mutation stop dans l'exon 5, à l'état hétérozygote, dans une famille non consanguine. La rénine est intensément exprimée chez ces patients. Enfin, un fœtus surexprimant la rénine a été trouvé hétérozygote composite pour le gène *AGTR1* : deux mutations, une insertion d'un T et une mutation faux sens affectant une thréonine très conservée, sont présumées affecter la fonction du récepteur AT1.

Enfin, aucune mutation n'a été détectée dans une famille, suggérant que, peut-être, d'autres gènes encore pouvaient être impliqués dans cette pathologie. Les gènes codant le récepteur AT2, et le récepteur de la rénine - récemment identifiés et localisés sur le chromosome X -, n'ont pas été étudiés chez le patient de cette dernière famille puisqu'il était de sexe féminin.

Ainsi, la DTR est liée à des mutations touchant l'un ou l'autre des gènes du SRA et résultant en l'absence ou l'inefficacité de l'angiotensine II [9]. C'est la première identification de néphropathie mendélienne liée à ces gènes. Elle souligne l'importance du système dans le développement du rein fœtal humain. Son mécanisme d'action reste cependant à préciser en tenant compte des fonctions multiples de l'angiotensine II : peptide vasoactif, mais également facteur de croissance tubulaire. Le développement de DTR secondaire à l'ischémie rénale [3, 4], situation qui s'accompagne d'une stimulation du SRA, suggère que c'est par le maintien d'une pression de perfusion rénale efficace que l'angiotensine II intervient dans le développement rénal. Le phénotype observé chez les patients atteints de DTR autosomique récessif est plus sévère que celui décrit chez les souris dont les différents gènes du SRA ont été invalidés. Il est très homogène, quel que soit le gène muté. Cela indique qu'il n'y a pas de redondance dans le SRA et que les voies alternes de génération de l'angiotensine II, décrites *in vitro,* sont inefficaces. ◊

Mutations in genes in the renin-angiotensin system and renal tubular dysgenesis

RÉFÉRENCES

1. Allanson JE, Pantzar JT, MacLeod PM. Possible new autosomal recessive syndrome with unusual renal histological changes. *Am J Med Genet* 1983 ; 16 : 57-60.
2. Kriegsmann J, Coerdt W, Kommos SF, *et al*. Renal tubular dysgenesis (RTD). An important cause of the oligo-hydramnion-sequence. Report of 3 cases and review of the literature. *Pathol Res Pract* 2000 ; 196 : 861-5.
3. Landing BH, Ang SM, Herta N, *et al*. Labeled lectin studies of renal tubular dysgenesis and renal tubular atrophy of postnatal renal ischemia and end-stage kidney disease. *Pediatr Pathol* 1994 ; 14 : 87-99.

4. Mahieu-Caputo D, Dommergues M, Delezoide AL, *et al*. Twin to twin transfusion syndrome. Role of the fetal renin-angiotensin system. *Am J Pathol* 2000 ; 156 : 629-36.
5. Barr M, Cohen MM. ACE inhibitor fetopathy and hypocalvaria. The kidney-skull connection. *Teratology* 1991 ; 44 : 485-95.
6. Martinovic J, Benachi A, Laurent N, *et al*. Fetal toxic effects of angiotensin II receptor antagonists. Report of three additional cases. *Lancet* 2001 ; 358 : 241-2.
7. Schutz S, Le Moullec JM, Corvol P, Gasc JM. Early expression of all components of the renin-angiotensin-system in human development. *Am J Pathol* 1996 ; 149 : 2067-79.
8. Gubler MC, Sarrut S, Imbert MC, *et al*. Renal tubular dysgenesis, an autosomal recessive disorder and the renin-angiotensin system. *J Am Soc Nephrol* 1993 ; 4 : 263.
9. Gribouval O, Gonzales M, Neuhaus T, *et al*. Mutations in genes in the renin-angiotensin system are associated with autosomal recessive renal tubular dysgenesis. *Nat Genet* 2005 ; 37 : 964-8.

NOUVELLE

Nociception : un grand rôle pour les petits protons

Philippe Séguéla

Institut Neurologique de Montréal,
Département de neurologie et neurochirurgie,
Université McGill,
3801, rue University, Montréal (Québec), H3A 2B4 Canada.
philippe.seguela@mcgill.ca

> Un nombre croissant de preuves expérimentales indiquent que les protons (H^+), les plus simples entités matérielles, sont aussi des neurotransmetteurs. Parmi ces preuves figure en bonne place la découverte récente d'une famille de canaux ioniques neuronaux directement activés par les protons, appelés ASIC (*acid sensing ion channels*), dans le système nerveux central et périphérique [1]. Par leurs propriétés d'activation par les pH acides, ces récepteurs-canaux excitateurs pourraient favoriser le développement des douleurs chroniques induites par les acidoses tissulaires ; de plus, leur activité pourrait aggraver les dommages tissulaires associés aux accidents ischémiques [2, 3].

La perception de la douleur provient initialement de l'excitation d'une population de neurones périphériques qui forment les fibres nerveuses C et/ou Aδ multimodales. Ces nocicepteurs spécialisés dans la détection des stimulus dangereux pour l'intégrité tissulaire sont situés principalement dans les ganglions spinaux et dans les ganglions trijumeaux. Les électrophysiologistes savent depuis longtemps que les neurones centraux et périphériques peuvent répondre à une application de solutions acides par des courants cationiques rapides [4]. Ces courants dépolarisants rapides offrent une grande perméabilité aux ions Na^+ et sont sensibles à l'amiloride, deux caractéristiques du rôle des ASIC. Les sous-unités ASIC sont des protéines intégrales à 2 domaines transmembranaires qui appartiennent à la classe génétique des canaux sodiques épithéliaux ENaC et des dégénérines de nématodes [5]. La

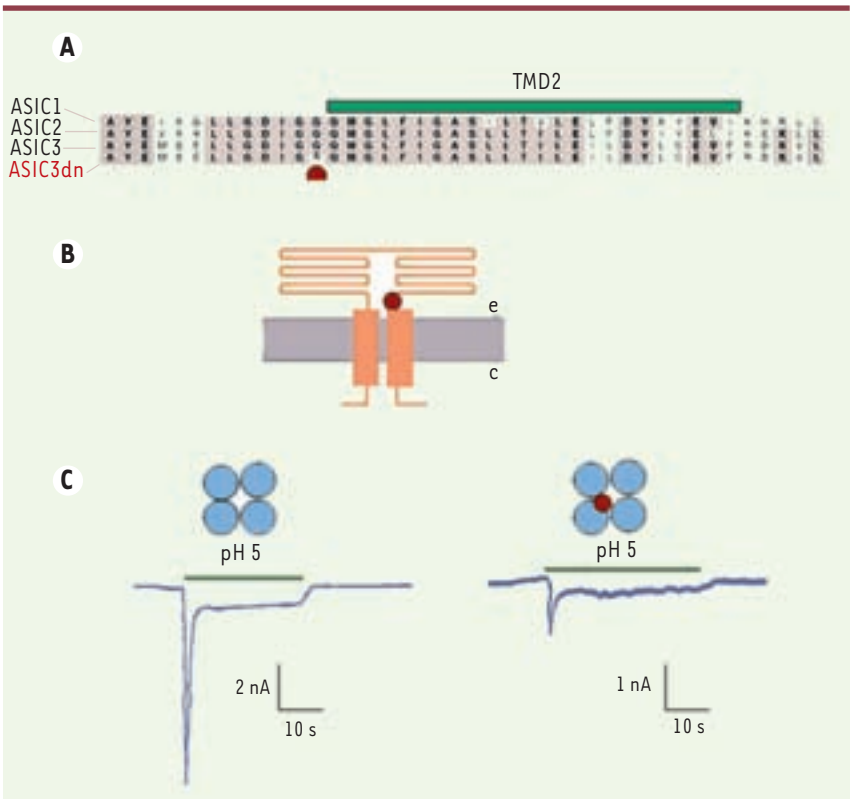

Figure 1. ***Effet dominant négatif de la sous-unité ASIC3 mutante G439R. A.*** La mutation G439R est située dans la partie extracellulaire de la sous-unité ASIC3 proximale au 2e domaine transmembranaire, dans une région critique très conservée au sein de la famille ASIC. ***B.*** Schéma topologique d'une sous-unité ASIC montrant la localisation de la mutation G439R (e : espace extracellulaire, c : cytoplasme). ***C.*** Inhibition fonctionnelle des courants ASIC par intégration de la sous-unité ASIC3 G439R. Notez la différence d'amplitude entre les courants biphasiques médiés par les récepteurs-canaux ASIC3 sauvages et par les récepteurs-canaux hétéromériques formés de sous-unités ASIC3 sauvages et mutantes.