

■■■■ **Un nouveau gène pour le MODY (*maturity-onset diabetes of the young*)? Le gène du facteur de transcription HNF1- β .**

Une mutation ponctuelle non-sens dans le gène codant pour HNF1- β (*hepatocyte-enriched nuclear factor-1 β*) a été clairement identifiée chez certains sujets d'une famille japonaise affectés par le MODY, forme monogénique de diabète non insulino-dépendant à transmission autosomique dominante. La protéine HNF1- β est un facteur de transcription de la famille POU (*m/s n° 1, vol. 6, p. 77*); son domaine de liaison à l'ADN est très similaire à celui du facteur HNF1- α dont le déficit hétérozygote entraîne un MODY de type 3 (*m/s n° 12, vol. 12, p. 1465*). Rappelons que HNF1- β , aussi dénommé v-HNF1, est exprimé dans nombre de dérivés endodermiques avant HNF1- α , et est également synthétisé avec HNF1- α dans les cellules tubulaires rénales (*m/s n° 3, vol. 12, p. 405*). Les protéines HNF1- α et β se fixent aux mêmes éléments de réponse dans les régions régulatrices de gènes, sous forme d'homodimères et d'hétérodimères HNF1- α /HNF1- β . Le rôle respectif de ces deux types de sous-unités n'est pas connu, mais on pense que certaines fonctions de HNF1- α et β pourraient être redondantes, d'autres spécifiques. En effet, l'inactivation des deux allèles d'*HNF1- α* entraîne des troubles spécifiques (tubulopathie rénale, déficit en phénylalanine hydroxylase) mais ne conduit pas à l'extinction de tous les gènes dépendant d'HNF1. Dans la famille étudiée, l'allèle *HNF1- β* muté est transmis aux enfants par la mère [1]. On suspecte toutefois que ces enfants, plus sévèrement atteints que leur mère et que leur oncle, auraient reçu un gène défectueux de leur père (également diabétique mais sans mutation identifiée des gènes candidats ni de *HNF1- β*). Phénomène mis en évidence *in vitro*, la mutation non-sens identifiée au codon 177 (Arg¹⁷⁷stop) du gène *HNF1- β* conduit vraisemblablement à la synthèse d'une protéine tronquée biologiquement inactive. Ainsi, la perte de fonction par mutation de *HNF1- β* semble conduire à un dys-

fonctionnement de l'expression des gènes impliqués dans la régulation de la sécrétion de l'insuline en réponse au glucose, comme les autres mutations à l'origine des MODY: MODY1, avec défaut du facteur de transcription HNF4 appartenant à la famille des récepteurs nucléaires orphelins (*m/s n° 12, vol. 12, p. 1465*); MODY2, dû à un déficit en glucokinase [2]; MODY3, associé à des mutations d'un allèle du gène HNF-1 α (*m/s n° 12, vol. 12, p. 1465*); MODY4, dans lequel a été rapportée une altération d'un allèle du gène *IPF1/IDX-1/STF-1/PDX-1* (plusieurs noms pour un même gène) [3]. Les résultats indiquent que, dans le pancréas, les fonctions de HNF-1 α et β ne sont pas totalement redondantes, tous deux étant nécessaires pour conférer une bonne réponse au glucose. Restent à identifier les gènes cibles de ces facteurs dans le pancréas endocrine, encore totalement inconnus.

[1. Horikawa Y, *et al. Nat Genet* 1997; 17: 384-5.]

[2. Froguel P, *et al. Med Sci* 1994; 10: 795-804.]

[3. Stoffers DA, *et al. Nat Genet* 1997; 17: 138-9.]

■■■■ **Vasopressine, 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase 2 et aldostérone.** La 11 β -OH stéroïde déshydrogénase 2 (11-HSD2) assure l'inactivation du cortisol (chez l'homme) et de la corticostérone (chez le rat) en cortisone et en hydrocorticostérone. Les minéralo-corticoides (M) et les glucocorticoides (G) ont la même affinité pour le récepteur MR, et les concentrations plasmatiques de G sont bien plus élevées que celles de M. Ainsi, la 11-HSD2 protège MR contre son occupation illicite par les glucocorticoides (*m/s n° 11, vol. 11, p. 1619*). Dans le rein, le canal collecteur cortical est la cible élective des minéralocorticoides, dont l'aldostérone; la 11-HSD2 est électivement exprimée dans ce segment. Alfaidy *et al.* (Inserm U. 248, Faculté X.-Bichat, Paris) ont montré que sur les canaux collecteurs corticaux, *in*

vitro, la vasopressine (AVP) augmente l'activité 11-HSD; cet effet est très rapide et culmine à 10⁻⁸M (concentration supérieure aux concentrations physiologiques de cette hormone); cet effet passe par les récepteurs V2, activés par la dDAVP, par la stimulation de l'adénylyl-cyclase et par la production intracellulaire d'AMP cyclique. L'action stimulatrice de l'AVP est moindre chez le rat surrénalectomisé; l'effet est restauré par la perfusion d'aldostérone, mais non par celle de glucocorticoïde. L'interaction AVP/aldostérone joue donc un rôle, parmi d'autres facteurs, pour assurer la sélectivité d'action des minéralocorticoides sur le canal collecteur rénal.

[1. Alfaidy N, *et al. J Clin Invest* 1997; 100: 2437-42.]

■■■■ **Pseudohermaphroditisme masculin, atteinte rénale et gène *WT1*.**

Le syndrome de Frasier se définit par un pseudohermaphroditisme masculin (caryotype XY, organes sexuels externes féminins, résidus gonadiques) et une maladie glomérulaire progressive (caractérisée par une glomérulosclérose segmentaire et focale). Souvent les malades atteints développent un gonadoblastome. Le syndrome de Denys-Drash est différent: phénotype féminin ou ambigu, caryotype XY et dysgénésie gonadique; l'atteinte rénale est une sclérose mésangiale glomérulaire diffuse, distincte de ce qu'on observe dans le syndrome de Frasier [1]. Enfin les enfants avec syndrome de Denys-Drash développent souvent une tumeur de Wilms (ou néphroblastome). Ces deux syndromes sont dus à des mutations différentes du gène *WT1*, gène suppresseur de tumeur composé de 10 exons avec 4 motifs en doigts de zinc à l'extrémité carboxy-terminale [2]. S. Barbaux *et al.* (U. 276, Inserm, Institut Pasteur et hôpital Necker-Enfants Malades) ont étudié 3 cas de syndrome de Frasier [3]. Quatre isoformes de la protéine *WT1* sont engendrées par épissage alternatif. Le 5^e exon peut ou non

être présent et un site d'épissage alternatif dans l'intron 9 permet l'addition de 3 acides aminés (KTS pour Lys-Thr-Ser) entre le 3^e et le 4^e doigt de zinc. Le syndrome de Frasier est dû à des mutations touchant ce site d'épissage, mutations qui doivent conduire à un défaut des isoformes KTS⁺. C'est bien ce que montre l'étude des transcrits chez les malades. Le gène *WT1* est impliqué dans le développement normal des reins et des gonades. Chez les souris homozygotes déficientes en *WT1*, les reins et les gonades sont absents. L'atteinte glomérulaire est différente dans les deux syndromes; des mutations de *WT1* pourraient être impliquées dans d'autres formes de glomérulosclérose segmentaire et focale, parfois héréditaire; on peut rappeler à cet égard que *WT1* est exprimé normalement dans les podocytes (cellules situées sur le versant extracapillaire de la membrane basale glomérulaire) dans le rein à maturité et que ceux-ci sont probablement altérés très précocement dans la glomérulosclérose. Enfin l'absence de tumeur de Wilms dans le syndrome de Frasier montre que l'isoforme KTS⁻ qui interagit avec l'ADN, est responsable de l'effet suppresseur de tumeur.

[1. Barboux S, *et al. Med Sci* 1995; 11: 529-36.]

[2. Junien C. *Med Sci* 1990; 6: 464-9.]

[3. Barboux S, *et al. Nat Genet* 1997; 17: 467-70.]

■■■■ **Mutation inactivatrice du récepteur du GnRH (gonadotropin-releasing hormone): une nouvelle cause d'hypogonadisme hypogonadotrope (HH).** La liste des mutations des récepteurs à sept domaines transmembranaires impliquées en pathologie humaine, en particulier dans les maladies endocriniennes, s'allonge rapidement. Les groupes d'E. Milgröm et de G. Schaison (Kremlin-Bicêtre) rapportent les premières mutations inactivatrices du récepteur du GnRH (peptide hypothalamique contrôlant la cellule hypophysaire gonadotrope) dans une

forme familiale d'hypogonadisme hypogonadotrope [1]. Cette anomalie génétique s'ajoute à celle déjà décrite dans le syndrome de Kallmann de Morsier (HH familial lié au chromosome X, touchant le développement des neurones hypothalamiques à GnRH et associé à une anosmie) pour lequel de nombreuses mutations du gène *KALIG-1* (*Kallmann's syndrome interval gene*) ont été décrites [2-4]. Toutes les formes d'HH familial ne s'associent pas à une anosmie et les mutations du gène *KALIG-1* n'en expliquant qu'une partie, l'analyse d'autres gènes candidats avait été entreprise par différentes équipes depuis plusieurs années. Il n'a pas été mis en évidence d'anomalie du gène du GnRH qui pourtant semblait être un candidat évident [5]. Le récepteur du GnRH, GnRH-R, fait partie de la superfamille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G. Il stimule la phospholipase C et les flux calciques par l'intermédiaire d'une protéine Gq/G11. Le gène du GnRH-R humain comporte trois exons et est localisé sur le chromosome 4. Le cas index de la famille décrite est un homme âgé de 22 ans présentant un HH avec un développement pubertaire partiel, des concentrations plasmatiques de testostérone abaissées mais non effondrées, alors que celles de LH (*luteinizing hormone*) et FSH (*follicle-stimulating hormone*) sont normales, de même que leur stimulation par le GnRH. Cependant, l'étude de la pulsativité de la LH indique une franche diminution des pics sécrétoires de cette hormone hypophysaire, compatible avec un dérèglement du contrôle hypothalamique de la cellule gonadotrope. L'analyse de la séquence du gène du récepteur du GnRH (*GnRH-R*) révéla que le sujet et une de ses sœurs présentant le même type d'hypogonadisme sont hétérozygotes composites pour une double mutation du *GnRH-R*. La première mutation (Gln106Arg) entraîne une substitution dans la première boucle extracellulaire et diminue fortement la liaison de l'hor-

mone. La seconde mutation (Arg262Gln) modifie un acide aminé dans la troisième boucle intracellulaire et réduit nettement la transmission du signal (production d'inositol-phosphates en réponse au GnRH dont la capacité de liaison au récepteur n'est pas altérée par cette mutation). Les parents et une sœur ne portant à l'état hétérozygote qu'une seule mutation ont une fonction gonadique normale, comme il est habituellement observé dans les mutations délétères des récepteurs à sept domaines transmembranaires dont la transmission est récessive. Les auteurs postulent que le défaut partiel des deux récepteurs mutants explique la préservation de la réponse de ce patient au GnRH exogène (administré à forte dose). Il est intéressant de noter que la conservation de cette réponse avait fait considérer auparavant comme peu probable l'existence d'une mutation inactivatrice du GnRH-R dans les HH. Cette observation illustre que pour les mutations des récepteurs à sept domaines transmembranaires, il faut parfois savoir s'acharner à chercher. Il sera évidemment intéressant d'établir la prévalence de cette anomalie génétique parmi les patients présentant un HH. Déjà apparaît dans le numéro de janvier de *Nature Genetics* la description d'une famille avec hypogonadisme hypogonadotrope, hétérozygote composite pour des mutations du gène *GnRH-R*. L'une des mutations est la même que l'une des deux décrites ici (R262Q), la deuxième mutation est localisée dans un domaine transmembranaire (Y284C) [6].

[1. De Roux N, *et al. N Engl J Med* 1997; 337: 1597-602.]

[2. Meitinger T, *et al. Am J Hum Genet* 1990; 47: 883.]

[3. Bick D, *et al. N Engl J Med* 1992; 326: 1752-5.]

[4. Hardelin JP, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 8190-4.]

[5. Weiss J, *et al. J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 299-303.]

[6. Layman LC, *et al. Nat Genet* 1998; 18: 14-5.]