

Récepteur PTH/PTHrP et maladies génétiques

Le récepteur PTH/PTHrP (localisation chromosomique en 3p21.1-p24.2), appartient à la famille de classe II des récepteurs à sept hélices transmembranaires couplés à des protéines G hétérotrimériques. Il active deux voies de signalisation intracellulaires, celles de l'adénylate cyclase et celle de la phospholipase C [1]. Comme son nom l'indique, ce récepteur est stimulé de façon équivalente par deux ligands différents, la parathormone (PTH) et le peptide apparenté à la PTH (PTHrP). Il est maintenant établi que ces deux ligands contrôlent des processus physiologiques distincts et, de ce fait, le récepteur PTH/PTHrP assure deux fonctions. En transmettant les effets de la PTH sur ses deux organes cibles, le rein et l'os, le récepteur PTH/PTHrP joue un rôle clé dans le contrôle de l'homéostasie du phosphate et du calcium. Plus récemment, grâce au développement de souris génétiquement modifiées pour l'expression du PTHrP ou du récepteur PTH/PTHrP, il a été établi que ce dernier jouait un rôle majeur dans le développement fœtal, et en particulier le développement osseux endochondral, en transmettant les actions autocrines ou paracrines du PTHrP [1-3] (figure 1).

Chez l'homme, des études récentes ont permis de définir le rôle d'anomalies du récepteur PTH/PTHrP en pathologie. Des mutations dans le gène du récepteur PTH/PTHrP ont été caractérisées dans deux chondrodysplasies rares, la chondrodysplasie de Jansen et la chondrodysplasie de Blomstrand [4] (figure 2). En revanche, l'hypothèse « classique » selon laquelle des mutations inhibitrices du gène du récepteur PTH/PTHrP pourraient être à l'origine de la pseudohypoparathyroïdie de type Ib est maintenant récusée [5-8]. Une

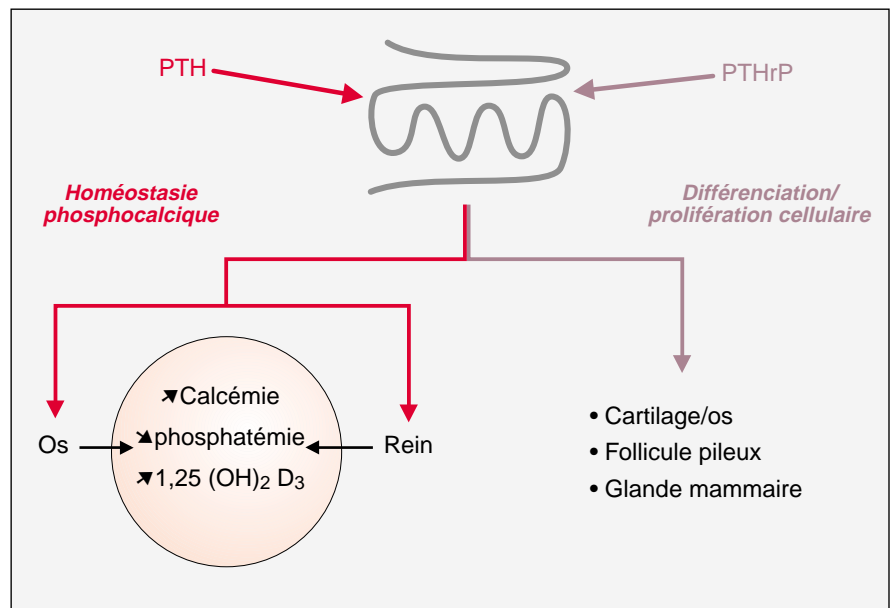


Figure 1. **Représentation schématique des fonctions principales du récepteur PTH/PTHrP.** En transmettant les effets de la PTH sur le rein et l'os, le récepteur PTH/PTHrP contrôle l'homéostasie phosphocalcique. En transmettant les actions autocrines et paracrines du PTHrP au cours du développement embryonnaire, le récepteur contrôle la différenciation et la prolifération cellulaire du tissu osseux, de la peau et de la glande mammaire.

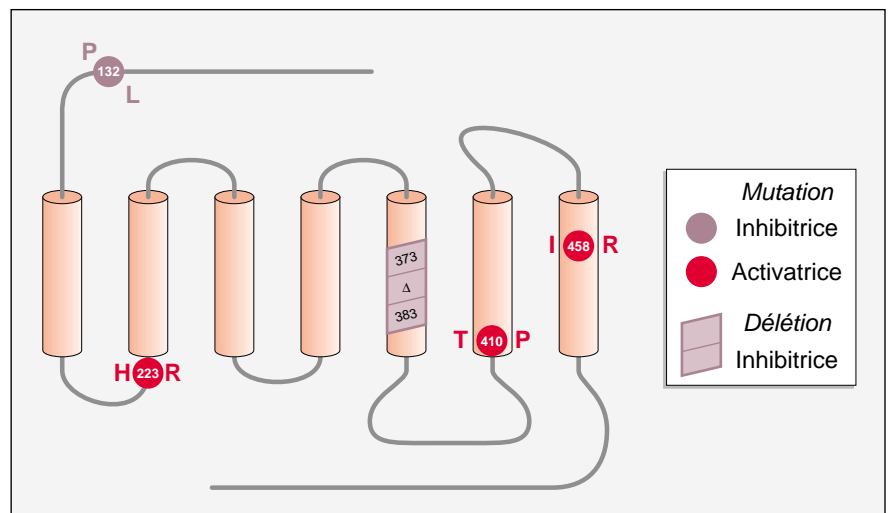


Figure 2. **Localisation des mutations du récepteur PTH/PTHrP impliquées en pathologie.** (D'après [4].)

nouvelle piste de travail stimulante concernant l'étiopathogénie de cette maladie est suggérée par la possible spécificité d'expression tissulaire du gène *GNAS1* soumise à empreinte parentale [9]. Les développements récents concernant l'étiopathogénie de ces trois maladies impliquant directement ou indirectement le récepteur PTH/PTHrP sont présentés ci-dessous.

Chondrodysplasie de Jansen

La chondrodysplasie de Jansen (JMC) est une forme rare de nanisme, de transmission autosomique dominante, caractérisée par des anomalies sévères des zones de croissance métaboliques rappelant celles qui sont observées dans le rachitisme carenciel. Ces lésions sont associées à une ostéoporose et, biologiquement, à des signes typiques d'un syndrome d'hyperparathyroïdie ou d'hypercalcémie humorale maligne (hypercalcémie, hypercalciurie et hypophosphatémie), mais contrastant avec des niveaux faibles ou indétectables de PTH et de PTHrP circulants. Pour expliquer cette constellation de signes (régulation anormale de l'ossification endochondrale et syndrome d'hyperparathyroïdie en l'absence de concentrations élevées de PTH ou de PTHrP), l'hypothèse de mutations entraînant une activation constitutive du récepteur PTH/PTHrP a été proposée dans la chondrodysplasie de Jansen. Effectivement, trois mutations activatrices dominantes du récepteur PTH/PTHrP ont été identifiées chez plusieurs malades atteints de JMC [10-12]: la substitution de l'histidine en position 223 par une arginine (H223R) dans le second domaine transmembranaire, celui de la thréonine en position 410 par une proline (T410P) dans le 6^e domaine transmembranaire, et celui de l'isoleucine en position 458 dans la 7^e hélice transmembranaire par une arginine (I458R) (*figure 2*). Deux de ces trois acides aminés (H223 et T410) sont conservés dans l'ensemble des récepteurs de cette famille. L'activation constitutive de ces récepteurs mutés a été démontrée par transfection transitoire dans des cellules COS-7. Dans les cellules exprimant les récepteurs H223R, T410P ou I458R, on note une

accumulation d'AMPc indépendante d'une stimulation par la PTH. En revanche, les mutations n'entraînent pas d'activation constitutive de la voie phospholipase C.

Chondrodysplasie de Blomstrand

Image en miroir de la chondrodysplasie de Jansen, la chondrodysplasie de Blomstrand est une maladie récessive, rare, létale, caractérisée par une avance majeure de l'ossification endochondrale. Les observations faites chez les souris, chez lesquelles un ou deux des allèles codant pour le PTHrP ou le récepteur PTH/PTHrP ont été invalidés, rendaient plausible l'hypothèse de mutations inactivant le récepteur PTH/PTHrP à l'origine de cette chondrodysplasie. A ce jour, trois anomalies différentes inactivant le récepteur PTH/PTHrP ont été identifiées [13-15] (*figure 2*)*. Chez un fœtus né de parents consanguins, une mutation homozygote (P132L) a été caractérisée dans l'extrémité amino-terminale, affectant un acide aminé conservé dans l'ensemble des récepteurs à 7 domaines transmembranaires de classe II. Cette mutation entraîne l'expression d'un récepteur constitutionnellement inactif, comme le montre l'analyse fonctionnelle du récepteur muté après transfection transitoire (faible liaison de la PTH au récepteur muté, faible stimulation de l'adénylate cyclase en réponse à l'hormone, aucune stimulation de la production d'inositol phosphate). Chez un second fœtus né de parents non consanguins, deux anomalies distinctes sur chacun des deux allèles codant pour le récepteur PTH/PTHrP (hétérozygotie composite) ont été mises en évidence. La mutation d'une base sur l'allèle maternel introduit un nouveau site accepteur d'épissage, conduisant à l'expression d'un récepteur délété de onze acides aminés (résidus 373 à 383) dans la 5^e partie transmembranaire. L'allèle paternel du récepteur PTH/PTHrP de ce fœtus n'est pas ou très peu exprimé, compatible avec la présence

d'une mutation non identifiée dans l'une des régions promotrices du gène ou dans l'un des éléments régulateurs de la transcription.

Pseudohypoparathyroïdie de type Ib

L'implication directe d'anomalies du gène du récepteur PTH/PTHrP à l'origine de la pseudohypoparathyroïdie de type Ib (PHPIb), maladie génétique caractérisée par une résistance rénale sélective à la PTH [5-6], a été récusée par l'analyse des régions codante et promotrice connues du gène du récepteur [7, 16, 17], et par des analyses de liaison réalisées sur plusieurs familles de sujets atteints de la maladie [18]. A *posteriori*, ce résultat n'est pas surprenant étant donné le phénotype peu marqué de la PHPIb, alors que l'expression peu sélective du récepteur PTH/PTHrP laisse présager d'autres rôles biologiques que le seul contrôle du métabolisme phosphocalcique. Cela a été confirmé par les résultats obtenus chez les souris génétiquement modifiées pour le PTHrP ou le récepteur [1-3]. Le gène impliqué dans la PHPIb n'a pas encore identifié. Cependant, il a été localisé en 20q13.3 et il a été montré que l'expression de la maladie est soumise à empreinte paternelle [8]. Il est intéressant de rappeler que dans ce locus 20q13.3 est localisé le gène *GNAS1* (qui code pour la protéine G α) déjà impliqué dans deux autres formes de PHP, la PHP de type Ia et la pseudopseudohypoparathyroïdie (PPHP) [5, 6]. L'hétérogénéité clinique et moléculaire des pseudohypoparathyroïdies est décrite en détails dans ce numéro de *m/s* (*voir l'article de V. Vlaeminck-Guillem et J.L. Wémeau, p. 1244 de ce numéro*). Brièvement, la PHP de type Ia, aussi de transmission maternelle, est associée à des mutations de G α . Elle est caractérisée, comme la PHP de type Ib, par une résistance rénale à la PTH, mais s'y associe d'autres résistances hormonales et la présence d'une dysmorphie (dénommée dysmorphie d'Albright). La PPHP, probablement de transmission paternelle, est caractérisée par la présence de la dysmorphie d'Albright sans résistance hormonale. Il a été montré très récemment que le gène

* Une 4^e anomalie, une mutation homozygote ponctuelle, entraînant un décalage du cadre de lecture et l'expression d'un récepteur tronqué, vient d'être mise en évidence [Karperien M, et al.] Clin Endocrinol Metab 1999; 84 : 3713-20).

GNAS1 codait pour au moins trois protéines (G α , Xl α s et NESP55) dont l'expression était soumise à empreinte génomique parentale complexe (respectivement bi-allélique, maternelle et paternelle) [9]. De plus, l'expression de G α pourrait être contrôlée de façon spécifique selon les tissus concernés, en particulier dans le tube contourné proximal rénal, site d'action de la PTH. Il devient attrayant de spéculer qu'une mutation dans une région régulatrice du gène GNAS1 pourrait être à l'origine la résistance rénale sélective à la PTH observée dans la PHPIb.

Conclusions

La caractérisation de mutations du récepteur PTH/PTHrP a permis de résoudre l'étiopathogénie de deux chondrodysplasies au phénotype surprenant. De plus, elle a permis de démontrer l'importance de ce récepteur à la fois dans le contrôle du métabolisme minéral et de la formation osseuse endochondrale chez l'homme. La caractérisation de ces mutations devrait fournir des renseignements précieux pour les études de relations structure/fonction de ce récepteur PTH/PTHrP, ainsi que pour d'autres récepteurs de la même famille. L'implication du même locus GNAS1 dans les trois formes de PHP, et la démonstration que ce locus est soumis à empreinte parentale complexe, et ce sélectivement selon le tissu, devrait permettre d'expliquer l'hétérogénéité des différents syndromes regroupés sous le terme de pseudohypoparathyroïdie ■

RÉFÉRENCES

1. Kronenberg HM, Lanske B, Kovacs CS, *et al.* Functional analysis of the PTH/PTHrP network of ligands and receptors. *Rec Prog Horm Res* 1998; 53: 283-301.

2. Wysolmerski JJ, Stewart AF. The physiology of parathyroid hormone-related protein: an emerging role as a developmental factor. *Annu Rev Physiol* 1998; 60: 431-60.

3. Karaplis AC, Deckelbaum RA. Role of PTHrP and PTH-1 receptor in endochondral bone development. *Front Biosci* 1998; 3: D795-803.

4. Silve C, Jüppner H. Mutations in the PTH/PTHrP receptor cause two rare diseases: Jansen and Blomstrand chondrodysplasias. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, *et al.* eds. *Harrison principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill, 1998.

5. Spiegel AM, Weinstein LS. Pseudohypoparathyroidism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, 1995: 3073-89.

6. Silve C. Pseudohypoparathyroidism syndromes: the many faces of parathyroid hormone resistance. *Eur J Endocrinol* 1995; 133: 145-6.

7. Suarez F, Lebrun JJ, Lecossier D, Escoubet B, Coureau C, Silve C. Expression and modulation of the parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor messenger ribonucleic acid in skin fibroblasts from patients with type 1b pseudohypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 965-70.

8. Jüppner H, Schipani E, Bastepe M, *et al.* The gene responsible for pseudohypoparathyroidism type 1b is paternally imprinted and maps in four unrelated kindreds to chromosome 20q13.3. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 11798-803.

9. Hayward BE, Moran V, Strain L, Bonthron DT. Bidirectional imprinting of a single gene: GNAS1 encodes maternally, paternally, and biallelically derived proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 15475-80.

10. Schipani E, Kruse K, Jüppner H. A constitutively active mutant PTH-PTHrP receptor in Jansen-type metaphyseal chondrodysplasia. *Science* 1995; 268: 98-100.

11. Schipani E, Langman CB, Parfitt AM, *et al.* Constitutively activated receptors for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide in Jansen's metaphyseal chondrodysplasia. *N Engl J Med* 1996; 335: 708-14.

12. Schipani E, Langman C, Hunzelman J, *et al.* A novel PTH/PTHrP receptor muta-

tion in Jansen's metaphyseal chondrodysplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3052-7.

13. Zhang P, Jobert AS, Couvineau A, Silve C. A homozygous inactivating mutation in the parathyroid hormone/parathyroid hormone-related peptide receptor causing Blomstrand chondrodysplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3365-8.

14. Jobert AS, Zhang P, Couvineau A, *et al.* Absence of functional receptors for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide in Blomstrand chondrodysplasia. *J Clin Invest* 1998; 102: 34-40.

15. Karaplis AC, He B, Nguyen MT, *et al.* Inactivating mutation in the human parathyroid hormone receptor type 1 gene in Blomstrand chondrodysplasia. *Endocrinology* 1998; 139: 5255-8.

16. Schipani E, Weinstein LS, Bergwitz C, *et al.* Pseudohypoparathyroidism type 1b is not caused by mutations in the coding exons of the human parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1611-21.

17. Bettoun JD, Minagawa M, Kwan MY, *et al.* Cloning and characterization of the promoter regions of the human parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor gene: analysis of deoxyribonucleic acid from normal subjects and patients with pseudohypoparathyroidism type 1b. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1031-40.

18. Ding CL, Usdin TB, Labuda M, Levine MA. Molecular genetic analysis of pseudohypoparathyroidism type 1b: exclusion of the genes encoding the type 1 and 2 PTH receptors. *J Bone Miner Res* 1996; 11 (suppl 1): M483.

Caroline Silve

Inserm U. 426, Faculté de médecine Xavier-Bichat, 16, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France.

Harald Jüppner

Endocrine Unit, Department of Medicine and Children's Service, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA 02114, USA.