



Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

INFORMATION PRESSE

Paris, le 10 août 2001

## **Deux gènes impliqués dans une forme rare d'hypertension artérielle éclairent la compréhension de l'hypertension commune**

**Des chercheurs américains en association avec des biologistes de l'équipe de Xavier Jeunemaitre (Unité Inserm 36, dirigée par Pierre Corvol) viennent d'identifier deux gènes responsables d'une forme héréditaire rare d'hypertension artérielle. Ces deux gènes codent pour des protéines de la famille des kinases. Les chercheurs montrent que ces protéines perturbent la régulation des flux de sels au niveau rénal. Un mécanisme également altéré dans l'hypertension commune. Les gènes identifiés dans cette maladie rare interviennent-ils pour autant dans l'hypertension commune ? L'hypothèse est envisagée. Pour l'heure, les kinases mises en évidence constituent une nouvelle cible stratégique pour traiter cette forme rare d'hypertension. Ces résultats sont publiés dans la revue *Science*, datée du 10 août 2001.**

L'hypertension artérielle affecte aujourd'hui un quart de la population mondiale adulte. Elle est caractérisée par une pression élevée du sang circulant dans les artères, au repos. Cette maladie accroît le risque de décéder d'un infarctus du myocarde, d'une insuffisance cardiaque ou d'une insuffisance rénale.

Les mécanismes à l'origine des formes courantes d'hypertension artérielle sont encore mal connus. Pour tenter de mieux les définir, l'étude des formes plus rares d'hypertension transmises de manière héréditaire peut s'avérer utile. Cette approche consiste à repérer sur des familles comprenant plusieurs membres atteints de la maladie rare, des segments d'ADN altérés (gènes mutés). Lorsque ces mutations sont responsables de manifestations physiologiques qui sont également décrites dans l'hypertension commune, les chercheurs peuvent émettre l'hypothèse que les gènes repérés sont aussi impliqués dans la forme courante de la maladie.

C'est la démarche qu'ont entreprise les équipes de Richard Lifton (Institut Howard Hughes de l'Université de Yale, Etats-Unis) et de Xavier Jeunemaitre (Unité Inserm 36 « pathologie vasculaire et endocrinologie rénale »). Ces deux équipes ont mis en commun des données recueillies pendant quatre ans auprès de 9 familles atteintes d'une forme rare d'hypertension artérielle, appelée pseudohypoaldostéronisme de type II (PHAII). Ce partenariat a permis l'identification de 2 gènes dont les mutations entraînent des troubles communs au PHAII et à l'hypertension artérielle courante, tels qu'une concentration élevée en sels de sodium et de chlore et une acidité accrue à l'intérieur des cellules du rein. Ces résultats laissent penser que ces nouveaux facteurs génétiques jouent aussi un rôle dans l'hypertension artérielle commune, la plus fréquente dans la population.

A l'aide des outils de biologie moléculaire, les chercheurs montrent que les mutations des deux gènes en question – *wnk1* sur le chromosome 12 et *wnk4* sur le chromosome 17 – entraînent une surexpression de deux protéines : WNK1 et WNK4, de la famille des kinases. Elles s'expriment en majorité dans une partie du rein, appelée néphron distal, où s'opère le maintien des flux en sels de potassium, sodium, et de chlore et où s'effectue le contrôle de l'acidité interne des cellules du rein (via la concentration en ions H<sup>+</sup> qui définit le pH).

Dans le gène *wnk1*, les mutations repérées, qui sont des délétions, provoquent une surexpression de la protéine kinase WNK1 dans le rein. Ce qui se traduit par un accroissement de l'activité de transport des sels de sodium et de chlore vers l'intérieur de la cellule rénale, couplé à une diminution de l'excrétion des ions potassium et H<sup>+</sup> hors de la cellule.

Le gène *wnk4* localisé sur le chromosome 17 est, quant à lui, affecté par des mutations faux-sens (changements d'acides aminés). Comme pour le gène *wnk1*, ces mutations pourraient induire une augmentation de la concentration de la protéine kinase WNK4 et perturber sa localisation cellulaire normale. Les scientifiques supposent que lorsque *wnk4* est muté, la protéine WNK4 s'accumule à l'intérieur de la cellule rénale, au lieu d'assurer son rôle habituel de régulateur des échanges d'ions au niveau de la jonction entre les cellules.

Les chercheurs vont désormais tenter de préciser si ces deux kinases agissent directement sur les transporteurs d'ions en les modifiant chimiquement (phosphorylation), comme on peut le penser pour WNK1, ou si elles interviennent de manière indirecte, par l'activation d'autres molécules.

D'ores et déjà, ces résultats permettent d'envisager le recours à des inhibiteurs spécifiques de kinases dans le cadre du traitement du PHA II.

Pour l'hypertension courante, ce travail pourrait avoir également des répercussions importantes. En effet, les conclusions des chercheurs américains et de l'équipe de l'Inserm s'ajoutent aux études déjà réalisées qui suggèrent l'existence de points communs entre le PHAII et la forme commune de l'hypertension artérielle retrouvée dans la population générale. Par exemple, des scientifiques sont parvenus à localiser sur le chromosome contenant le gène *wnk4*, une région susceptible d'être liée à l'hypertension commune. Quant à l'aspect thérapeutique, il a été montré que 30 à 40% des sujets hypertendus présentaient la même sensibilité que les malades atteints de PHAII, au traitement par une classe particulière de diurétiques, dont l'action est d'inhiber le cotransport des ions sodium et chlore.

Quoi qu'il en soit, ces travaux publiés dans *Science* concourent à faire progresser les connaissances relatives à l'hypertension artérielle, cette maladie complexe soumise à de multiples facteurs, génétiques et environnementaux.

### ➤ Pour en savoir plus

#### • Source

##### « Human hypertension caused by mutation in WNK kinases »

Frederick H. Wilson<sup>1</sup>, Sandra Disse-Nicodème<sup>2</sup>, Keith A. Choate<sup>1</sup>, Kazuhiko Ishikawa<sup>1</sup>, Carol Nelson-Williams<sup>1</sup>, Isabelle Desitter<sup>2</sup>, Murat Gunel<sup>1</sup>, David V. Milford<sup>3</sup>, Graham W. Lipkin<sup>4</sup>, Jean-Michel Achard<sup>5</sup>, Morgan P. Feely<sup>6</sup>, Bertrand Dussol<sup>7</sup>, Yvon Berland<sup>7</sup>, Robert J. Unwin<sup>8</sup>, Haim Mayan<sup>9</sup>, David B. Simon<sup>1</sup>, Zvi Farfel<sup>9</sup>, Xavier Jeunemaitre<sup>2</sup>, Richard P. Lifton<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Howard Hughes Medical Institute; Yale University School of Medicine, Boyer Center for Molecular Medicine; 295 Congress Avenue, New Haven, CT 06510 USA

<sup>2</sup>Unité Inserm 36, Collège de France. 11, Place Marcellin Berthelot. 75005 Paris, France

<sup>3</sup>Department of Nephrology, Birmingham Children's Hospital, Birmingham B4 6NH, UK

<sup>4</sup>Department of Nephrology, Queen Elizabeth Hospital, Birmingham B15 2TH, UK

<sup>5</sup>Service de Néphrologie, Hôpital d'Amiens-Sud, Amiens, France

<sup>6</sup>Unit of Molecular Vascular Medicine, The General Infirmary, Leeds, UK

<sup>7</sup>Service de Néphrologie et Hémodialyse, Hôpital Sainte Marguerite, Marseille, France

<sup>8</sup>Departments of Nephrology and Physiology, University College London, London W1W 7EY, UK

<sup>9</sup>Department of Medicine E' and Laboratory of Biochemical Pharmacology, Sheba Medical Center, Tel Aviv University School of Medicine, Tel Hashomer 52621, Israel

**Science, 10 août 2001, vol 293, n°5532**

#### • Contact chercheur

Xavier Jeunemaitre

Unité Inserm 36 : « pathologie vasculaire et endocrinologie rénale »

Tél : 01 44 27 16 75 ou 01 56 09 38 81 jusqu'au 7 août inclus ; 01 44 23 60 86 après cette date.

Fax : 01 44 27 16 91

Mèl : xavier.jeunemaitre@college-de-france.fr