

Du nouveau sur l'aldostérone et son récepteur

On savait jusqu'à présent que les effets de l'aldostérone – une hormone impliquée dans la régulation de la pression artérielle–, étaient liés à l'activation de son récepteur, le récepteur minéralocorticoïde (RM), présent dans les cellules rénales. Aujourd'hui, deux publications issues des travaux de deux équipes de l'Inserm apportent un éclairage nouveau sur le mécanisme d'action de l'aldostérone et de son récepteur.

L'étude menée par Frédéric Jaisser et ses collaborateurs (Equipe Avenir-Inserm « Rôle physiopathologique du récepteur minéralocorticoïde », Paris), publiée dans la revue *Circulation*, démontre que le RM, présent au sein du tissu cardiaque, est impliqué dans les troubles du rythme et la mort subite. Ces travaux évoquent également la possibilité d'une action bénéfique des antagonistes de ce récepteur dans le traitement de certaines affections cardiaques, voire les pathologies dégénératives d'autres organes.

D'autre part, l'équipe Inserm coordonnée par Marie-Edith Rafestin-Oblin « Récepteur des minéralocorticoïdes : de la structure à la fonction et à la pharmacologie thérapeutique », (Unité Inserm 478) publie dans la revue *Nature Structural and Molecular Biology* de juin 2005, la structure cristallographique du récepteur minéralocorticoïde humain, porteur d'une mutation responsable d'une forme familiale d'hypertension artérielle. Ces travaux ouvrent la voie à la conception de nouveaux antagonistes spécifiques du RM.

L'aldostérone, principale hormone minéralocorticoïde chez l'homme, découverte voici 50 ans, est sécrétée par les glandes surrénales. Elle se fixe au RM, présents dans certaines cellules rénales, provoquant une réabsorption de sel (et donc d'eau) par le rein, et ainsi, une augmentation de la pression artérielle. Les agonistes, et surtout les antagonistes de ce récepteur, sont très largement utilisés en clinique depuis plus de vingt ans ; les antagonistes du RM ont en effet des propriétés diurétiques et antihypertensives.

Or, à la fin des années 90, plusieurs équipes ont mis en évidence que le RM s'exprime également dans le cœur, la paroi des vaisseaux sanguins et le cerveau. Simultanément, des études multicentriques ont montré, chez les patients traités par des antagonistes du RM (famille de la spironolactone), une diminution de 30% de la morbidité et de la mortalité par insuffisance cardiaque et de 15 à 20% pour les infarctus. D'autres études suggèrent que l'aldostérone elle-même induit des arythmies potentiellement à l'origine de morts subites. Ces effets sont-ils indirects, *via* l'action rénale ou cérébrale, ou sont-ils médiés par le RM cardiaque ? Pour en savoir plus sur le sujet, Frédéric Jaisser et ses collaborateurs ont mis au point un modèle astucieux de souris « doublement transgéniques ».

Les animaux étudiés résultent du croisement de deux types de souris : chez l'une, un gène dit « activateur » – qui code pour un facteur de transcription modifié– est exprimé spécifiquement dans le cœur ; chez l'autre, le gène du récepteur RM est surexprimé, à condition que le gène « activateur » le soit également. Le recours à cet « activateur » permet d'induire les modifications de l'expression du récepteur RM uniquement dans le cœur, et d'induire cette

expression seulement au moment voulu, c'est-à-dire à l'âge adulte (les animaux meurent si le gène du RM est activé durant le stade embryonnaire). 80% des animaux suivis souffrent de tachycardies ventriculaires. L'électrocardiogramme des souris adultes est anormal : les extrasystoles ventriculaires sont nombreuses ; elles provoquent des arythmies mortelles. Les cellules cardiaques de ces animaux, une fois isolées, présentent des anomalies importantes ; elles se repolarisent anormalement, par exemple. En revanche, ces anomalies sont absentes chez les animaux traités par un inhibiteur du récepteur de l'aldostérone, la spironolactone.

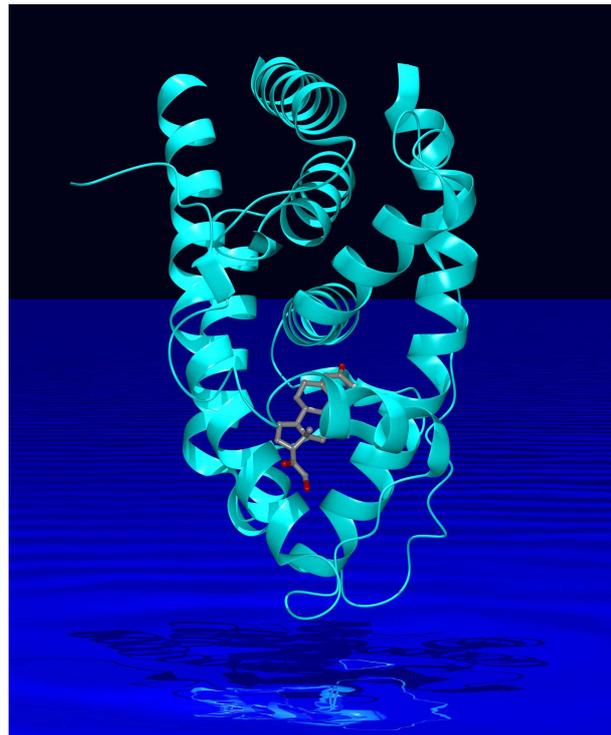
Le RM et l'aldostérone sont donc bien impliqués dans la fonction cardiaque, et constituent un des facteurs de risque dans les pathologies du rythme. Ceci expliquerait l'effet protecteur des inhibiteurs chez certains patients insuffisants cardiaques. À la lumière de ces données, les chercheurs de l'Inserm estiment que la moitié des effets bénéfiques des antagonistes du récepteur minéralocorticoïde pourrait résulter de leurs effets direct sur le cœur.

D'autre part, une étape majeure vient d'être franchie par l'équipe Inserm coordonnée par Marie-Edith Rafestin-Oblin pour développer une nouvelle classe de molécules pharmacologiques anti-minéralocorticoïdes, dépourvues d'effets secondaires indésirables.

Les travaux de cette équipe portent depuis de nombreuses années sur la compréhension du mécanisme d'activation du récepteur minéralocorticoïde par l'aldostérone et de son inactivation par les anti-minéralocorticoïdes, comme la spironolactone. Alors que la structure cristallographique des autres récepteurs des hormones stéroïdes avait été résolue, celle du récepteur minéralocorticoïde n'avait jamais été élucidée.

Récemment, une mutation au niveau du domaine de liaison de l'aldostérone du RM a été identifiée au sein d'une famille d'hypertendus. Cette mutation modifie le mécanisme d'activation du récepteur. En effet, les antagonistes du récepteur sauvage, comme la progestérone et la spironolactone, se comportent comme de puissants activateurs du mutant. Jérôme Fagart, au sein de cette équipe Inserm, vient de résoudre, par diffraction de rayons X, la structure cristallographique du domaine de liaison de l'aldostérone du RM portant cette mutation. Cette approche a consisté à produire par génie génétique le domaine de liaison de l'hormone du récepteur complexé à la progestérone, à le purifier et le cristalliser. La diffraction des rayons X par ces cristaux a permis de résoudre la structure de ce domaine.

Grâce à ces travaux, les mécanismes d'activation et d'inactivation du récepteur devraient être rapidement compris, ouvrant la voie à la conception de nouvelles molécules à activité anti-minéralocorticoïde, hautement efficaces et spécifiques, qui font défaut actuellement en clinique.



Structure cristallographique du domaine de liaison de l'hormone du récepteur humain des minéralocorticoïdes

> Pour en savoir plus

□ **“Conditional mineralocorticoid receptor expression in the heart leads to life-threatening arrhythmias”**

Antoine Ouvrard-Pascaud, PhD^{1*}, Yannis Sainte-Marie^{1*}, Jean-Pierre Bénitah, PhD², Romain Perrier², Christelle Soukaseum¹, Aurelie Nguyen¹, Anne Royer³, Khai Le Quang³, Flavien Charpentier, PhD³, Sophie Demolombe, PhD³, Fatima Mechta-Grigoriou, PhD⁴, Ahmed T. Beggah, PhD⁵, Pierre Maison-Blanche, MD⁶, Marie-Edith Oblin, PhD⁵, Claude Delcayre, PhD⁷, Glenn I. Fishman, MD-PhD⁸, Nicolette Farman, MD-PhD⁵, Brigitte Escoubet, MD-PhD⁶, Frederic Jaisser, MD-PhD¹

* A.O-P and Y. S-M contributed equally to this work

¹ Equipe Avenir-Inserm, IFR 52; Collège de France, 11 place Marcellin Berthelot, 75231 Paris, France.

² Unité Inserm 637; EA3759 ; IFR3 ; CHU A. de Villeneuve, 34295 Montpellier, France, France

³ Unité Inserm 533; Medical School, 1 rue Gaston Veil, 44035 Nantes, France

⁴ Unit of " Gene Expression and Disease"; Department of Developmental Biology, Pasteur Institute, 25, rue du Docteur Roux, 75724 Paris, France

⁵ Unité Inserm 478; X.Bichat Medical School, 16 rue Henri Huchard, 75870 PARIS, France

⁶ Unité Inserm426-CEFI IFR02; AP-HP- Bichat Hospital; Paris 7 University; X.Bichat Medical School, 16 rue Henri Huchard, 75870 PARIS, France

⁷ Unité Inserm 572; Lariboisiere Hospital, 41 Bd de la Chapelle, F-75475 Paris

⁸ Leon H. Charney Division of Cardiology; New York University School of Medicine, 550 First Avenue, OBV-A615, New York, NY, USA

Circulation, rapid access publication on-line le 6 juin.

□ Contact chercheur

Frédéric Jaisser

Equipe Avenir Inserm «Rôle physiopathologique du récepteur minéralocorticoïde»

Tél : 01 44 27 16 38 /15 86

Mél : frederic.jaisser@college-de-france.fr

□ **“Crystal structure of a mutant mineralocorticoid receptor responsible for hypertension”**

Jérôme Fagart (1), Jessica Huyet (1), Grégory-Maurice Pinon (1), Marina Rochel (1), Claudine Mayer (2) & Marie-Edith Rafesttin-Oblin (1)

(1) Unité Inserm 478; Faculté de Médecine X. Bichat, 16 rue Henri Huchard, 75870 PARIS

(2) Unité Inserm 655, Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, 91 boulevard de l'Hôpital 75634 PARIS

Nature Structural & Molecular Biology, June 2005, vol 6, p554-555

Publication on line le 22 mai 2005

□ Contacts chercheurs

Marie-Edith Rafesttin-Oblin et Jérôme Fagart

Equipe Inserm «Récepteur des minéralocorticoïdes : de la structure à la fonction et à la pharmacologie thérapeutique» (Unité U478)

Tél : 01 44 85 63 11

Méls : oblin@bichat.inserm.fr - fagart@bichat.inserm.fr