

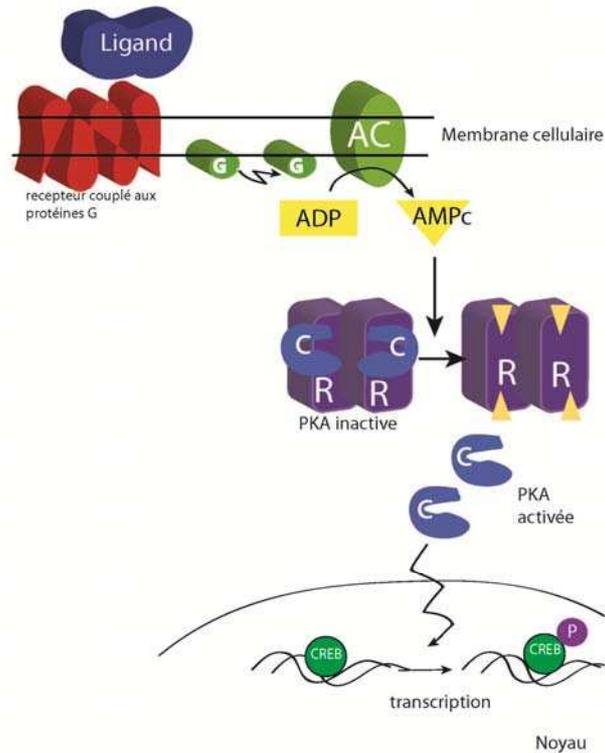
Paris le 9 juin 2011

Information presse

Maladies hormonales : une enzyme majeure, la protéine kinase A en cause

Grâce à l'étude de patients atteints d'une maladie osseuse rare, l'acrodysostose, des chercheurs de l'unité Inserm 986, Caroline Silve, directrice de recherche à l'Inserm, et Agnès Linglart, pédiatre du service d'Endocrinologie de l'Enfant de l'hôpital Bicêtre Hôpitaux Universitaires Paris-Sud - AP-HP, avec la contribution de collègues médecins et biochimistes, ont élucidé le défaut moléculaire responsable d'une résistance généralisée à de nombreuses hormones. Ce défaut intervient au niveau d'un carrefour « universel » dont on ne connaissait pas jusqu'à ce jour le rôle dans la résistance hormonale : la protéine kinase A. La résistance concerne la parathormone, son peptide apparenté, les hormones hypophysaires de la fertilité, la thyroïdostimuline, la calcitonine, et probablement d'autres signaux passant par cette voie biologique. Ce travail est publié dans la revue *The New England Journal of Medicine* datée du 9 juin 2011.

En 1971, le prix Nobel de médecine est attribué à un médecin américain, Earl Sutherland, « pour sa découverte du mécanisme d'action des hormones » dans lequel il démontre l'existence et le rôle de l'AMPc (adénosine monophosphatase cyclique). Une fois activée, l'AMPc entraîne une cascade de réactions qui amplifie le signal initial déclenché par de nombreuses hormones et aboutit à une réponse cellulaire adaptée (par exemple la stimulation de la formation et résorption osseuses par la parathormone, et la stimulation de la lipolyse par l'adrénaline.) Pour ces raisons, on qualifie l'AMPc de « second messager ». Ce mode d'action des hormones via l'AMPc est l'un des concepts fondamentaux de la biologie actuelle. La protéine kinase A (PKA) en est le médiateur principal chez les mammifères.



Après liaison de leur ligand spécifique (bioamines, peptides, hormones glycoprotéines etc...) un grand nombre de récepteurs sont couplés par la protéine Gs à l'activation de l'adenylyl cyclase (AC). Cette activation entraîne la stimulation de la production d'AMPc, qui à son tour active la protéine kinase A (PKA). La PKA exerce alors son activité de phosphorylation qui catalyse de nombreuses réactions de la cellule.

Crédit : P Rivière/Inserm

Il existe plusieurs types de résistance hormonale bien caractérisés impliquant cette voie de signalisation¹. Jusque-là, les pathologies associées à une résistance de cette voie mettaient en cause essentiellement soit un récepteur, soit la protéine G. Les chercheurs de l'Inserm ajoutent aujourd'hui à cette liste un nouveau syndrome causé par une mutation bien particulière de la protéine kinase A.

A partir de l'observation de patients atteints d'une maladie très rare, l'acrodysostose, les chercheurs ont élucidé le défaut moléculaire responsable d'une résistance généralisée à de nombreuses hormones agissant par la voie décrite dans le schéma ci-dessus.

En l'absence de l'AMPc, la PKA existe sous forme inactive où deux sous-unités régulatrices (R sur le schéma) verrouillent deux sous-unités catalytiques (C sur le schéma). La libération des sous-unités catalytiques et donc l'activation de l'enzyme PKA est déclenchée et dépendante de la fixation de l'AMPc aux sous-unités régulatrices.

Chez trois patients atteints d'acrodysostose, les chercheurs de l'Inserm ont identifié une mutation ponctuelle récurrente dans le gène codant pour la sous-unité régulatrice de la PKA (PRKAR1A). La mutation inhibe la liaison de l'AMPc à la PRKAR1A, qui ne peut plus libérer la sous-unité catalytique. L'activité de la PKA, médiateur principal de la signalisation via l'AMPc est donc diminuée. De l'avis des deux chercheuses : « C'est la première fois que le rôle de la PKA est mis au jour dans les mécanismes de résistance hormonale. Il est par ailleurs remarquable que ce défaut soit toujours le même, chez 3 patients issus d'horizons géographiques variés et de familles différentes. »

Comme la résistance concerne l'ensemble des hormones agissant par cette voie de signalisation, même si vraisemblablement à des degrés divers, cette découverte devrait s'appliquer aussi bien à la compréhension d'autres maladies hormonales, métaboliques, ou

¹ . Par exemple, des mutations perte de fonction des récepteurs V2 pour la vasopressine et récepteurs pour le GnRH ont été identifiées dans des formes familiales de diabète insipide et d'hypogonadisme respectivement, des mutations du récepteur de la parathormone dans une forme de chondrodysplasie létale, et des mutations perte de fonction de la protéine Gs dans certaines formes de résistance à la parathormone.

de la croissance osseuse, qu'à la définition de nouvelles cibles et molécules thérapeutiques inattendues.

Pour en savoir plus

Source

Recurrent *PRKAR1A* Mutation in Acrodysostosis with Hormone Resistance

Agnès Linglart, M.D., Ph.D., Christine Menguy, B.A., Alain Couvineau, Ph.D., Colette Auzan, Ph.D., Yasemin Gunes, B.A., Mathilde Cancel, M.S., Emmanuelle Motte, M.D., Graziella Pinto, M.D., Philippe Chanson, M.D., Pierre Bougnères, M.D., Ph.D., Eric Clauser, M.D., Ph.D., and Caroline Silve, M.D., Ph.D.

From INSERM Unité 986, Hôpital St. Vincent de Paul (A.L., C.M., Y.G., M.C., E.M., P.B., C.S.); Faculté de Médecine, Université Paris–Descartes (A.L., C.A., P.B., E.C., C.S.); INSERM Unité 773, Centre de Recherche Biomédicale Bichat-Beaujon, Université Paris–Denis Diderot (A.C.); INSERM Unité 970, Centre de Recherche Cardiovasculaire, Hôpital Européen Georges Pompidou (C.A., E.C.); Assistance Publique–Hôpitaux de Paris (AP-HP), Service d'Endocrinologie Pédiatrique, Hôpital Necker–Enfants Malades (G.P.); AP-HP, Département de Biologie Hormonale et Métabolique, Laboratoire d'Oncogénétique, Hôpital Cochin (E.C.); and AP-HP, Service de Biochimie Hormonale et Génétique, Hôpital Bichat Claude Bernard (C.S.) — all in Paris; and AP-HP, Service d'Endocrinologie de l'Enfant et Centre de Référence des Maladies Rares du Métabolisme du Calcium et du Phosphore, Hôpital Bicêtre (A.L., P.B., C.S.); Faculté de Médecine, Université Paris–Sud (A.L., P.B., P.C., C.S.); and AP-HP, Service d'Endocrinologie Adulte et des Maladies de la Reproduction et Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance, Hôpital Bicêtre (P.C.) — all in Le Kremlin-Bicêtre, France

[*The New England Journal of medicine* 2011](#)

Contacts chercheurs

Caroline Silve

Directrice de recherche Inserm

Unité 986

Tel: 01 40 48 80 17

Email : Caroline.Silve@inserm.fr

Agnès Linglart

Médecin Pédiatre

Unité 986

Tel : 01 45 21 78 31

Email : Agnès.Linglart@bct.aphp.fr

Contact presse

presse@inserm.fr