

médecine/sciences 1997; 13:9-10

MALADIES RÉNALES **GÉNÉTIQUES:** DES IMPLICATIONS BIEN AU-DELÀ DE LA GÉNÉTIQUE

Jean-Pierre Grünfeld

RÉFÉRENCES

1. Feather S, Gordon I, Risdon RA, Woolf AS, Verrier Jones K. Vesico-ureteric reflux: all in the genes? *Lancet* 1996; 348: 725-8.

2. Doria A, Warram J, Krolewski AS. Genetic susceptibility to nephropathy in insulin-dependent diabetes: from epidemiology to molecular genetics. Diabetes Metab Rev 1995;

3. Lacombe D. Dysmorphies et gènes du développement. *Med Sci* 1996; 12: 825-30.
4. Richard S, Olschwang S, Chauveau D, Resche F. La maladie de von Hippel-Lindau. Med Sci 1995; 11: 43-51.

5. Chauveau D, Duvic C, Chrétien Y, Paraf F, Droz D, Melki P, Hélénon O, Richard S, Grünfeld IP. Renal involvement in von Hippel-Lindau disease. Kidney Int 1996; 50:9445

6. Junien C, Béroud C, Fournet JC. Prévention et thérapie du carcinome rénal. Stratégies génétiques nouvelles. Actualités Néphrolo-

gies genetiques nouvelles. Actuaites Nephrologiques Jean Hamburger – Hôpital Necker. Paris: Flammarion, 1996: 83-110.
7. Tsuchiya H, Iseda T, Hino O. Identification of a novel protein (VBP-1) binding to the von Hippel-Lindau (VHL) tumor suppressor gene product. Cancer Res 1996; 56: 2881-5.

8. Dressler G. Contrôle génétique du développement rénal. Actualités Néphrologiques Jean Hamburger – Hôpital Necker. Paris: Flammarion, 1996: 1-17.

9. Salomon R, Attié R, Bidaud C, Lyonnet S, Munnich A. Le ligand de RET est également impliqué dans la maladie de Hirschsprung. Med Sci 1996; 12: 1414-6.

10. Chappuis S, Geneste O, Pasini A, Lenoir G, Billaud M. RET et GDNF: un récepteur orphelin trouve une famille nourricière. Med Sci 1996; 12: 1408-13.

ADRESSE -

J.P. Grünfeld: service de néphrologie, hôpital Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France.

es maladies rénales génétiques reproduisent ce qu'on savait déjà de l'ensemble des maladies génétiques humaines. Tout d'abord la fréquence et la diversité dont témoignent les maladies présentées dans ce numéro de médecine/sciences. Certes les maladies kystiques et, à un moindre degré, le syndrome d'Alport sont les plus prévalents; mais les affections rénales héréditaires comprennent aussi divers désordres métaboliques (comme la maladie de Fabry ou la cystinose), divers syndromes touchant plusieurs organes (comme le syndrome de Bardet-Biedl) et de multiples tubulopathies dont le diabète insipide néphrogénique n'est qu'un exemple. La diversité est même encore plus grande si l'on tient compte des « prédispositions génétiques » à certaines maladies, comme la néphropathie du reflux vésico-urétéral [1] ou la néphropathie diabétique [2].

Ce numéro de m/s illustre également que, chez la plupart des patients, les maladies héréditaires se révèlent ou se compliquent à l'âge adulte. Là encore, la polykystose rénale autosomique dominante (PKD) prédomine (au moins 60 000 sujets atteints en France); dans le syndrome d'Alport, environ 90 % des sujets atteints qui progressent vers l'insuffisance rénale terminale, le font à l'âge adulte, parfois au-delà de 60 ans. Tout médecin est confronté aux maladies génétiques à révélation tardive, comme les diabètes non insulinodépendants, les

maladies de Huntington et d'Alzheimer, les amyloses, etc. Les maladies génétiques ne sont pas limitées à l'enfant, même si les formes les plus graves et les plus invalidantes sont observées chez celui-ci.

Les progrès de la génétique moléculaire servent la génétique clinique et vice versa. Ces progrès ont permis de mieux classer des entités et d'identifier des maladies, donc de mieux répondre aux demandes de conseil génétique. C'est ainsi qu'on est passé du « syndrome » d'Alport à trois ou quatre maladies dont les bases moléculaires sont définies ou vont bientôt l'être. Personne ne sera surpris d'apprendre qu'il existe une association (AIRG, association pour l'information et la recherche sur les maladies génétiques rénales) fondée en 1988 et destinée à faciliter la diffusion des informations. Par ailleurs, des observations cliniques pertinentes (relire le texte de D. Lacombe sur l'intérêt de la dysmorphie [3]) ou des associations cliniques insolites sont souvent le point de départ d'une recherche génétique fructueuse. C'est cette rencontre qui a permis l'identification du gène PKD1, 9 ans après sa localisation, grâce à l'étude d'une famille portugaise chez laquelle coexistaient PKD et sclérose tubéreuse, et où une translocation chromosomique avait été mise en évidence. L'intérêt des translocations pour identifier des gènes n'est plus à démontrer, y compris dans d'autres maladies rénales (voir le syndrome de Lowe, m/s n° 8, vol. 11, p. 1180).

L'enseignement à tirer des maladies génétiques rénales va bien au-delà du rein et de la génétique : les progrès en génétique moléculaire débouchent sur la compréhension de mécanismes bien plus généraux. Deux exemples, déjà évoqués dans ces colonnes, le montrent avec éclat. Le rein est riche en systèmes de transport des ions et le dialogue entre la physiologie cellulaire et la génétique moléculaire a porté ses fruits. Parmi les canaux ou les transporteurs du tube rénal impliqués dans les mouvements du sodium, trois sont à la fois la cible de médicaments courants et le siège de mutations pathologiques responsables de maladies humaines. Des mutations activatrices du gène codant pour le canal sodium épithélial sensible à l'amiloride créent l'hypertension artérielle du syndrome de Liddle; à l'inverse, des mutations inhibitrices de ce même canal conduisent au pseudohypo-aldostéronisme où, entre autres anomalies, la perte rénale de NaCl abaisse la pression artérielle des enfants atteints $(m/s n^{\circ} 6-7, vol. 12,$ p. 795). Dans le syndrome de Gitelman $(m/s n^{\circ} 4, vol. 12, p. 541)$, c'est le co-transporteur Na-Cl, inhibé par les thiazides, qui est modifié par des mutations inhibitrices: fait remarquable (mais non surprenant quand on sait l'effet antihypertenseur des thiazides), les sujets homozygotes atteints, et peut-être même les hétérozygotes, ont une pression artérielle basse ou normale. Enfin, dans le syndrome de Bartter néonatal (m/s n° 10, vol. 12, p. 1168), le co-transporteur Na-K-2 Cl, inhibé par le bumétanide ou le furosémide, est altéré par une mutation inhibitrice et la pression artérielle est basse. Existe-t-il des mutations activatrices de ces deux derniers transporteurs qui pourraient entraîner une hypertension artérielle par excès de NaCl, à l'instar de celle observée dans le syndrome de Liddle? Des anomalies activatrices de ces transporteurs, même à l'état hétérozygote, sont-elles un facteur prédisposant à l'hypertension sensible au NaCl et corrigée par les diurétiques, qui représentent 30 % à 40 % au moins des hypertensions artérielles dites essentielles et qui prédominent dans certaines populations, par exemple chez les sujets noirs?

La maladie de von Hippel-Lindau (VHL) est un autre exemple de ce que peuvent engendrer les progrès de la génétique moléculaire. Cette maladie autosomique dominante expose notamment au carcinome rénal à cellules claires, souvent bilatéral et multifocal: 30 % à 60 % des malades VHL en sont atteints et ce cancer représente la première cause de décès dans cette maladie [4, 5]. Le gène VHL a été localisé en 3p25, puis cloné en 1993; il appartient au groupe des gènes suppresseurs de tumeur. Fait remarquable, des mutations du gène VHL (délétions, remaniements, mutations ponctuelles et hyperméthylation du promoteur) ont été mises en évidence dans plus de 80 % des carcinomes rénaux sporadiques, soulignant le rôle primordial de ce gène dans la carcinogenèse rénale. En outre, le mode d'action de la protéine VHL a été découvert en 1995 (m/s *n*° 11, vol. 11, p. 1603): en bref, la protéine VHL normale se lie à un facteur de transcription, l'élongine (SIII), ou, plus exactement, aux deux sous-unités régulatrices B et C. Cette liaison inhibe l'activité de l'élongine qui, comme son nom l'indique, augmente normalement la vitesse d'élongation des transcrits. En effet, l'ARN polymérase effectue des pauses à différents sites, ce qui entraîne un taux bas de transcrits. La protéine VHL mutée perd son pouvoir de se lier aux sous-unités B et C qui peuvent alors se fixer à l'élongine A; il en résulte une suppression des pauses entraînant une élongation excessive avec des taux élevés de transcrits [6]. Le mécanisme est, en fait, probablement encore plus complexe: en effet, certaines mutations VHL n'affectent pas la liaison aux sous-unités B et C. La protéine VHL normale se lie par sa partie C-terminale à l'élongine C mais également à une autre protéine VBP-1; la localisation intracellulaire de cette protéine est contrôlée par la protéine VHL qui pourrait ainsi agir comme une molécule chaperonne [7]. Comme le remarquait Axel Kahn (m/s n° 11, vol. 11, p. 1603), à partir d'une maladie héréditaire rare, on a identifié sa base moléculaire ; à partir de la protéine isolée, on a déterminé « ses partenaires et dans quels phénomènes biologiques elle est impliquée », et on

a débouché sur un mécanisme cellulaire plus général.

Il est certain que l'étude d'autres maladies héréditaires rénales viendra enrichir nos connaissances au-delà de la génétique. Par exemple, le défaut moléculaire commun à la maladie de Dent et à d'autres maladies apparentées comportant une lithiase urinaire calcique vient d'être mis en évidence : de façon surprenante, il porte sur un canal chlorure (CLCN5) du tube rénal (m/s n° 4, vol. 12, p. 542). Comment cette anomalie prédispose-t-elle à la lithiase calcique? Que va-t-elle nous apprendre sur la lithogenèse urinaire en général? De même, l'étude des gènes impliqués dans le développement du rein [8] et d'autres organes nous réserve beaucoup de surprises : le syndrome associant colobome du nerf optique et atteinte rénale est déjà bien identifié et des mutations du gène Pax2 sont en cause (m/s n° 8, vol. 11, p. 1183). Des expériences récentes chez la souris ont montré que l'invalidation du protooncogène Ret ou du gène codant pour son ligand, le GDNF (glial-cell-line derived neurotrophic factor) entraînait, entre autres, une agénésie rénale bilatérale [9, 10]. Il pourrait paraître surprenant qu'une recherche née en neurobiologie ou autour de la maladie de Hirschsprung et des néoplasies endocriniennes multiples trouve une application, quelques mois plus tard, dans la biologie du développement rénal. Ce va-et-vient inattendu, entre des domaines apparemment distants, n'est pas inhabituel dans la biologie contemporaine. Qu'attendre de l'étude de ces nouveaux gènes contrôlant le développement rénal ?

La génétique des maladies rénales est l'illustration de ce carrefour où la biologie du développement, la physiologie cellulaire, la génétique et l'oncologie se rencontrent et se fécondent

TIRÉS À PART

J.P. Grünfeld.