

Maladies
génétiques

Le gène de la néphronophytise
code pour une nouvelle protéine
à domaine SH3

La néphronophytise est une néphropathie héréditaire de transmission autosomique récessive responsable de 6% à 10% des insuffisances rénales terminales de l'enfant [1, 2]. C'est une néphropathie tubulo-interstitielle chronique évoluant vers l'insuffisance rénale

terminale avant l'âge de 20 ans. Elle est caractérisée par la présence de kystes de la médullaire (*medullary cystic disease* des auteurs anglo-saxons), et surtout par une atrophie progressive du parenchyme rénal où prédominent des anomalies tout à fait particulières des mem-

branes basales tubulaires [3]. Un certain nombre d'affections ont été décrites associées à cette maladie, apparemment de même transmission autosomique récessive (revue dans [1]). La plus fréquente (10% à 15% des patients) est une dégénérescence tapéto-rétinienne

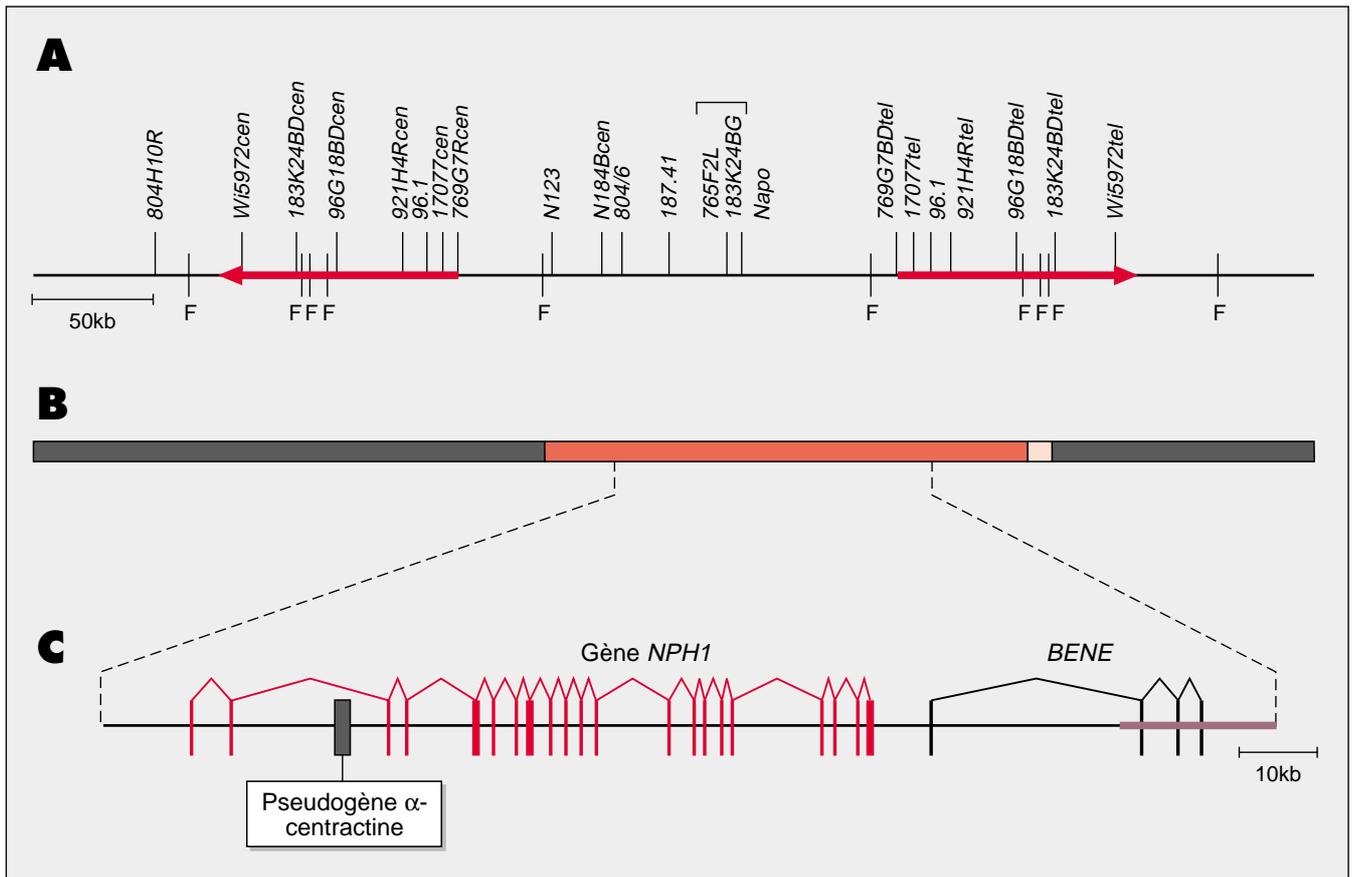


Figure 1. **Représentation schématique de la région 2q13.** A. Carte physique de la région NPH1. La duplication inversée est représentée par des flèches rouges, les sites de restriction SfiI (F) et les différents marqueurs de la région par des traits verticaux. B. Schéma de la région minimale de délétion détectée dans [9], représentée en rouge. En noir: région non délétée; en rose: localisation du point de cassure télomérique. C. Carte transcriptionnelle de la région délétée, et structure génomique des gènes NPH1, BENE et d'un pseudogène de l'alpha-centractine, localisé dans l'intron 3 du gène NPH1. La région dupliquée est indiquée par un trait bistre.

avec rétinite pigmentaire, le plus souvent dans la forme congénitale d'amaurose de Leber (syndrome de Senior-Løken). D'autres anomalies ont été décrites, presque toujours associées non seulement à la néphropathie, mais également à l'atteinte oculaire, telles des anomalies osseuses, hépatiques et un syndrome cérébelleux. Un gène, *NPH1*, a été localisé sur le bras court du chromosome 2, en 2q13 [4-6] par des études de liaison génétique, qui ont également montré l'existence d'une hétérogénéité génétique non seulement entre les formes sans atteinte extrarénale et le syndrome de Senior-Løken, mais aussi au sein des formes typiques de néphronophtise sans atteinte extrarénale dans 10% à 15% des cas. Il a ensuite été montré que des délétions homozygotes sont présentes chez environ 80% des patients appartenant à des familles consanguines et/ou multiplex et dans 65% des cas sporadiques. Ces délétions mesurent toutes environ 250kb, et sont encadrées par deux séquences dupliquées d'environ 100kb; la copie dupliquée centromérique est inversée par rapport à la copie télomérique et une partie au moins de cette dernière est emportée par la délétion [7].

Très récemment, à quelques semaines d'intervalle, deux équipes, l'une allemande, l'autre française, ont identifié le gène *NPH1* [8, 9], toutes deux par une approche de clonage positionnel. Ces deux équipes, la première par séquençage des extrémités de clones PAC (*PI phage artificial chromosomes*) couvrant la région, l'autre par sélection d'ADNc et par séquençage à grande échelle (en collaboration avec le Généthon) de trois BAC (*bacterial artificial chromosomes*) couvrant la région minimale de délétion établie à 205 kb, ont identifié deux gènes présents dans la délétion (*figure 1*). L'un d'eux est un gène déjà connu (*BENE*) codant pour une protéine présentant des similitudes de séquence avec la protéine MAL impliquée dans la dif-

férenciation des lymphocytes T, et localisé en grande partie dans la portion dupliquée de la région minimale de délétion. L'autre est un nouveau gène comportant au moins 20 exons complètement inclus dans la partie non dupliquée de la délétion. L'équipe allemande a détecté chez des patients ne présentant pas de délétions homozygotes, trois mutations ponctuelles hémizygotiques (deux mutations dans un site consensus d'épissage et une mutation non-sens) dans ce nouveau gène, alors qu'elle n'en a détecté aucune dans le gène *BENE*. Deux autres mutations (une délétion d'une base, et une substitution dans un site consensus d'épissage) ont été détectées par l'équipe française chez deux des cinq patients pour lesquels une grande délétion hétérozygote sur l'autre allèle avait été démontrée par électrophorèse en champ pulsé. L'ensemble de ces différents résultats prouve que ce nouveau gène est bien le gène *NPH1*. Curieusement, l'analyse en *Northern blot* révèle qu'il est très fortement exprimé dans le muscle squelettique, et faiblement dans le cœur, le rein et le pancréas [8]. Ce gène code pour une protéine d'au moins 732 acides aminés (dénommée néphrocystine) n'ayant pas de similitude de séquence avec d'autres protéines connues, en dehors de la présence d'un motif SH3 (*src homology 3 domain*), domaine d'une soixantaine d'acides aminés présent dans de nombreuses protéines intracytoplasmiques ou liées à la membrane cellulaire, et susceptible de se lier à des protéines spécifiques sur des motifs peptidiques riches en prolines [10]. En l'absence de caractérisation plus précise de cette protéine, ainsi que de son profil d'expression, il est actuellement difficile de spéculer sur sa fonction et sur le rôle de ses altérations dans la genèse de la néphronophtise, mais il est probable que l'identification de la néphrocystine va aider à comprendre non seulement la pathogénie de la néphronophtise et

peut-être de certaines des anomalies extrarénales associées, mais aussi la genèse de la fibrose interstielle rénale, présente de façon massive dans la néphronophtise et responsable de l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale de la plupart des néphropathies.

S.S.
C.A.

1. Kleinknecht C, Habib R. Nephronophthisis. In Cameron S, Davison AM, Grünfeld JP, Ritz E, eds. : *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford: Oxford University Press, 1992: 2188-97.
2. Saunier S, Silbermann F, Benessy F, Antignac C, Gubler M. Vers l'identification du gène de la néphronophtise. *Med Sci* 1997; 13: 54-6.
3. Waldherr R, Lennert T, Weber HP, Fodish HJ, Schärer K. The nephronophthisis complex. *Virchows Arch* 1982; 394: 235-54.
4. Antignac C, Arduy CH, Beckmann JS, Benessy F, Gros F, Medhioub M, Hildebrandt F, Dufier JL, Kleinknecht C, Broyer M, Weissenbach J, Habib R, Cohen D. A gene for familial juvenile nephronophthisis (recessive medullary cystic kidney disease) maps to chromosome 2p. *Nat Genet* 1993; 3: 342-5.
5. Hildebrandt F, Singh-Sawhney I, Schnieders B, Centofante L, Omran H, Pohlmann A, Schmaltz C, Wedekind H, Schubotz C, Antignac C, Weber JL, Brandis M, and members of the APN group. Mapping of a gene for familial juvenile nephronophthisis: confirmation of linkage to chromosome 2 and definition of flanking markers. *Am J Hum Genet* 1993; 53: 1256-61.
6. Medhioub M, Cherif D, Benessy F, Silbermann F, Gubler MC, Le Paslier D, Cohen D, Weissenbach J, Beckmann J, Antignac C. Refined mapping of a gene causing familial juvenile nephronophthisis and evidence for genetic heterogeneity. *Genomics* 1994; 22: 296-301.
7. Konrad M, Saunier S, Heidt L, Silbermann F, Benessy F, Calado J, Le Paslier D, Broyer M, Gubler M, Antignac C. Large homozygous deletions of the 2q13 region are a major cause of juvenile nephronophthisis. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 367-71.
8. Hildebrandt F, Otto E, Rensing C, Nothwang HG, Vollmer M, Adolphs J, Hanusch H, Brandis M. A novel gene encoding an SH3 domain protein is mutated in nephronophthisis type 1. *Nat Genet* 1997; 17: 149-53.
9. Saunier S, Calado J, Heilig R, Silbermann F, Benessy F, Morin G, Konrad M, Broyer M, Gubler MC, Weissenbach J, Antignac C. A novel gene that encodes a protein with a putative src homology 3 domain is a candidate gene for familial juvenile nephronophthisis. *Hum Mol Genet* 1988 (sous presse).
10. Chardin P. Domaines SH2 et SH3: un nouveau paradigme pour la transmission du signal. *Med Sci* 1994; 10: 709-12.

**Symposium international
Strategies in virus-host relationships
Lyon, France 16-18 février 1998**
organisé par la Fondation Mérieux

Informations-inscriptions : Betty Dodet, Fondation Mérieux, 17, rue Bourgelat, 69002 Lyon, France
Tél. : 04 72 73 78 44 - Fax : 04 72 73 79 93
e-mail: 100765.1401@compuserve.com web: www.fond-merieux.org