

Caractérisation fonctionnelle de 3 mutations originales du récepteur aux glucocorticoïdes (GR)

Géraldine Vitellius ^a, Jérôme Fagart ^a, Larbi Amazit ^a, Jérôme Bouligand ^{a,b}, Florian Le Billan ^a, Frederic Castinetti ^c, Anne Guiochon Mantel ^{a,b}, Brigitte Delemer ^d, Séverine Trabado ^{a,b}, Marc Lombès ^{a,e}

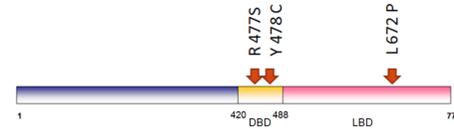


^a UMR S 1185, Kremlin Bicêtre, FRANCE
^b Service de Génétique moléculaire, Pharmacogénétique, Hormonologie, CHU Bicêtre
^c Service d'Endocrinologie, CHU de la Timone, Marseille
^d Service d'Endocrinologie, CHU Robert Debré, Reims
^e Service d'Endocrinologie et des Maladies de la reproduction, CHU Bicêtre



Description phénotypique des patients mutés

	Age	Sexe	BMI	TA	Hirsutisme	Incidentalome surrénalien	Histoire Familiale
R477S	30	F	35,6	N	-	-	+
Y478C	49	M	25,5	N	∅	+ (G)	+
L672P	60	M	25,8	N	∅	+ (Bilatéral)	ND



* Trois nouvelles mutations du GR ont été découvertes dans le cadre du PHRC Muta-GR, dont l'objectif est d'évaluer la prévalence des mutations du GR chez des patients présentant un syndrome de résistance aux glucocorticoïdes associé à une hyperplasie bilatérale des surrénales.

* 20 centres participent à ce PHRC et 100 patients ont été inclus à l'heure actuelle.

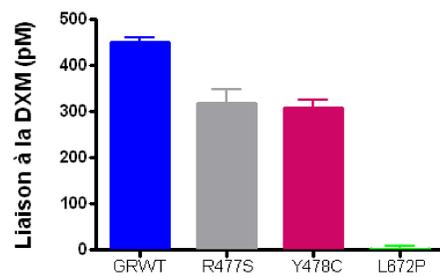
* La mutation R477S, localisée dans le DBD du GR a été identifiée chez une jeune femme obèse, la mutation Y478C aussi située dans le DBD, a été découverte chez un patient porteur d'adénome surrénalien unilatéral, et la dernière mutation L672P est localisée dans le LBD, et a été identifiée chez un homme de 60 ans présentant une hyperplasie bilatérale des surrénales.

Expression protéique du GR



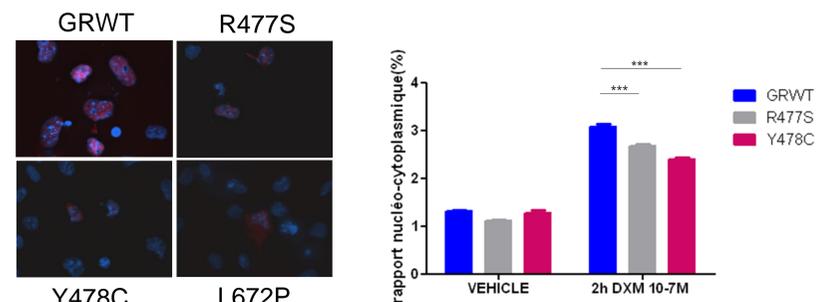
R477S	Equivalente à celle du GRWT
Y478C	Equivalente à celle du GRWT
L672P	Diminuée par rapport au GRWT Probable dégradation précoce

Liaison à la DXM



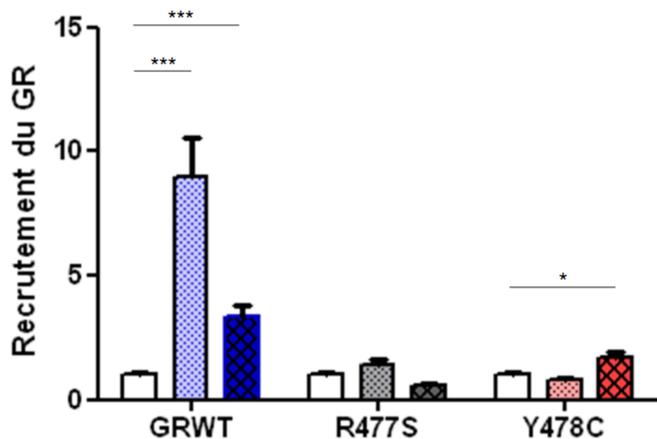
R477S	Equivalente à celle du GRWT
Y478C	Equivalente à celle du GRWT
L672P	Absence de liaison à la DXM

Transfert cyto-nucléaire hormono-induit



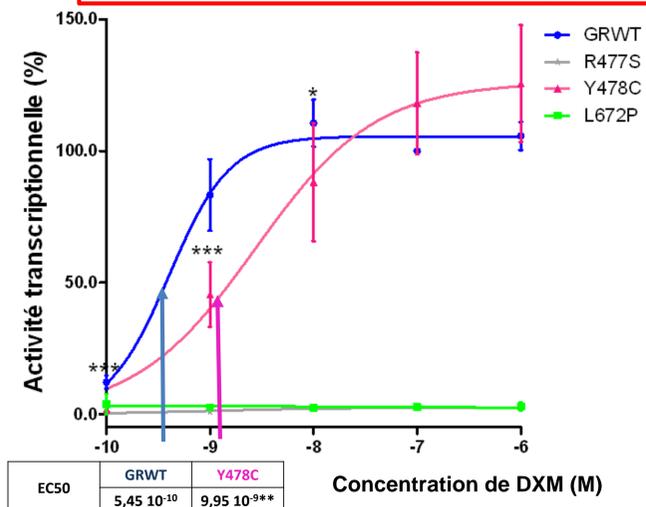
R477S	Retard de transfert cyto-nucléaire par rapport au GRWT
Y478C	Retard de transfert cyto-nucléaire par rapport au GRWT
L672P	Absence de transfert cyto-nucléaire

Liaison à l'ADN par CHIP

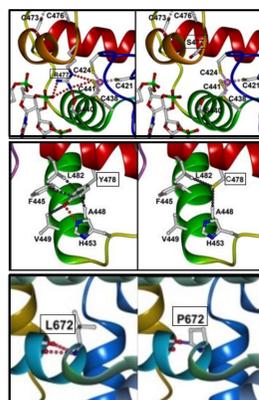


R477S	Absence de liaison à l'ADN
Y478C	Liaison à l'ADN faible et retardée par rapport au GRWT
L672P	∅

Transactivation du gène rapporteur luciférase



R477S	Absence de transactivation
Y478C	Transactivation diminuée par rapport au GRWT EC50 20 fois supérieure à l'EC50 GRWT
L672P	Absence de transactivation



Modélisation tridimensionnelle

R477S	Perte des liaisons hydrogènes avec l'ADN, C441 coordonnant l'atome de zinc et S440
Y478C	Déstructuration du DBD : Perte des liaisons hydrogène et de van der Waals avec H453, F445 et V449
L672P	Déstructuration de l'hélice H8 et du feuillet β4

●●● Liaison hydrogène
●●● Liaison de van der Waals
●●● Liaison coordonnant l'atome de zinc

	Expression protéique	Liaison à la DXM	Transfert cyto-nucléaire hormono-induit	Liaison à l'ADN	Transactivation	Modélisation 3D
R477S	Normale	Normale	Retardé	Absente	Absente	Perte de contact avec l'ADN
Y478C	Normale	Normale	Retardé	Retardée	Diminuée	Déstabilisation du DBD
L672P	Diminuée (Dégradation)	Absente	Absent	∅	Absente	Déstructuration de l'hélice H8

→ Rôle primordial de l'arginine en position 477

→ Importance de l'intégrité du DBD dans la navette cyto-nucléaire

→ Rôle central de l'hélice H8 dans la liaison à la DXM

Les trois mutations originales, découvertes chez trois patients indépendants présentant tous un syndrome de résistance aux glucocorticoïdes, altèrent de façon spécifique différentes étapes du mécanisme d'action du GR : liaison à l'ADN pour R477S, retard dans le transfert cyto-nucléaire hormono-induit pour Y478C, liaison à l'hormone pour L672P et aboutissent toutes à un défaut de la signalisation GR.

La majorité des mutations du GR sont familiales (16/20 décrites à ce jour), il est donc important de réaliser des enquêtes familiales devant un syndrome de résistance aux glucocorticoïdes.