

■■■ **Identification de mutations responsables de goitres avec hypothyroïdie congénitale.** Avant l'introduction de son dépistage néonatal systématique, l'hypothyroïdie congénitale (1/4000 naissances environ) représentait une cause importante de retard mental. La grande majorité des cas est sporadique, secondaire à une dysgénésie ou à une agénésie de la glande thyroïde dont les causes restent mystérieuses. Les goitres congénitaux d'origine génétique constituent une faible proportion des cas où l'hypothyroïdie est causée par une mutation d'un des gènes impliqués dans la synthèse des hormones thyroïdiennes. Les premières mutations responsables de ce type de pathologie chez l'homme viennent d'être identifiées par une collaboration entre l'équipe de Gilbert Vassart (université de Bruxelles) et des groupes japonais et sud-américains [1, 3]. Elles affectent le gène de la thyroglobuline [1, 2], précurseur protéique de la thyroxine, et de la thyroperoxydase [3], l'enzyme responsable de la synthèse de l'hormone. La première mutation, identifiée chez un sujet d'origine japonaise, est une transversion C → G en position — 3 du site accepteur d'épissage de l'intron 3 de la thyroglobuline [1]. Le résultat est un ARN messager dont l'exon 4 manque, mais qui reste potentiellement traduisible, la phase de lecture étant maintenue. La protéine correspondante est un piètre précurseur de la thyroxine, probablement parce qu'elle est dépourvue de la tyrosine n° 130 située dans l'exon 4 et à laquelle un rôle hormonoformateur a été assigné. Dans un deuxième cas, d'origine brésilienne, une mutation non-sens en position 1500 (la thyroglobuline contient 2 748 résidus) a été identifiée [2]. Dans une situation qui rappelle des observations semblables chez le bœuf goitreux sud-africain [4] et chez certains patients atteints de myopathie de Duchenne, l'ARN messager, majoritaire chez ce patient, ne contient pas l'exon muté ! L'hypothèse la plus vraisemblable est que des transcrits mal épissés, ne contenant pas l'exon muté (et qui consti-

tuent chez l'individu normal une petite minorité du total), présenteraient une stabilité supérieure à celle des transcrits de taille normale, déstabilisés par la mutation ou par l'incapacité où ils sont d'être normalement couverts de ribosomes. La première mutation du gène de la thyroperoxydase a été identifiée chez un sujet argentin [3]. Il s'agit d'une duplication de quatre bases dans le 8^e exon du gène. Ici encore, cette mutation *frameshift* démasque un épissage différentiel qui rétablit la phase de lecture. La protéine potentiellement produite ne semble pas douée d'activité enzymatique (ou est présente en quantité insuffisante) puisque le patient est profondément hypothyroïdien. Comme on pouvait s'y attendre, les mutations qui affectent les gènes responsables de l'hormonogénèse thyroïdienne sont hétérogènes. Avec l'accumulation des cas, cet inconvénient pour le clinicien se transformera en outil puissant pour analyser les relations structure-fonction des protéines impliquées.

[1. Ieiri T, *et al. J Clin Invest* 1991 ; 88 : 1901-5.]
 [2. Targovnik H, *et al. J Clin Endocrinol Metab* 1992 (sous presse).]
 [3. Abramovicz M, *et al. J Clin Invest* 1992 ; 90 : 1200-4.]
 [4. Ricketts M, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1987 ; 84 : 3181-4.]

■■■ **Recul de l'ADN instable dans une famille de dystrophie myotonique.** Les travaux récents sur l'instabilité de répétitions de triplets dans l'ADN ont montré que plusieurs maladies sont liées à l'expansion du nombre de ces triplets d'une génération à la suivante. Parmi ces affections figure la dystrophie myotonique de Steinert, dans laquelle le triplet en cause est CTG (*m/s n° 3, vol. 8, p. 249 et n° 9, vol. 8, p. 983*). L'expansion, cependant, qui explique la gravité croissante avec les générations (phénomène dit d'anticipation), n'est pas constante. Une équipe « européenne » (Angleterre, Allemagne, Finlande) a étudié une famille dans laquelle un père portant une expansion de 200 trinuécléotides a

engendré un fils avec 28 répétitions, ce qui se situe dans les limites normales. Deux frères, porteurs d'une expansion dépassant 500 répétitions, sont cliniquement atteints alors que le frère sans expansion est indemne à 35 ans [1]. On a déjà signalé [2], au moins dans deux cas, une diminution du nombre des triplets d'une génération à la suivante, mais c'est la première fois que l'on montre un exemple de retour à la zone normale. La corrélation entre ce retour et la normalité clinique paraît évidente ; en revanche, le mécanisme de cette réduction n'est pas clairement établi.

[1. Shelbourne P, *et al. Hum Mol Genet* 1992 ; 1 : 467-73.]
 [2. Caskey CT, *et al. Science* 1992 ; 256 : 784-7.]

■■■ **Bcl-2 prévient l'apoptose des neurones sympathiques.** La protéine Bcl-2, une protéine intégrale de la membrane interne des mitochondries, bloque l'apoptose des lymphocytes B et T et peut coopérer avec la protéine c-Myc pour transformer des cellules lymphocytaires (*m/s n° 1, vol. 7, p. 88 ; n° 4, vol. 8, p. 392 ; n° 9, vol. 8, p. 1002*). Par ailleurs, on sait que la survie de nombreuses populations neuronales exige la présence de facteurs neurotrophiques en l'absence desquels le programme de mort cellulaire est déclenché. Ainsi le NGF est-il indispensable à la survie des neurones sympathiques en culture [1]. I. Garcia, du laboratoire de J. C. Martinou (Genève, Suisse) vient de démontrer que la mort de neurones sympathiques privés de NGF pouvait être évitée par micro-injection dans le noyau de ces cellules d'un vecteur d'expression commandant la synthèse de Bcl-2 [2]. Par conséquent, le gène *bcl-2* semble pouvoir exprimer son potentiel anti-apoptotique dans une grande diversité de cellules, différentes populations lymphocytaires et neuronales.

[1. Brachet P. *médecine/sciences* 1990 ; 6 : 854-62.]
 [2. Garcia I, *et al. Science* 1992 ; 258 : 302-4.]