

entre un récepteur hormonal, le récepteur pour un facteur de croissance et les produits d'oncogène soulignent bien le caractère intégré des mécanismes de régulation du métabolisme et de la prolifération cellulaire. La possession d'une sonde d'ADNc permettra d'étudier certains aspects des anomalies du récepteur chez les malades résistants à l'insuline. La mutation in vitro du gène cloné en des sites spécifiques, suivie de son transfert dans des cellules en culture et de l'étude du fonctionnement du récepteur codé par le gène muté, permettra d'analyser le mécanisme moléculaire de l'action de l'insuline.

A.K.

1. Ulrich A, Bell JR, Chen EY, Herrera R, Petruzzelli LM, Dull TJ, *et al.* Human insulin receptor and its relationship to the tyrosine kinase family of oncogenes. *Nature* 1985; 313: 756-61.

Mutations nouvelles dans les maladies génétiques

On pense habituellement que les maladies graves à transmission héréditaire récessive devraient s'éteindre progressivement, puisque les sujets homozygotes atteints meurent avant l'âge de la reproduction. Autant que le recul dont nous disposons permette d'en juger, il ne semble pourtant pas en être ainsi. Pour en rendre compte on recherche un avantage sélectif conféré aux hétérozygotes par la tare qu'ils portent : c'est le cas par exemple de la drépanocytose vis-à-vis de la

malaria. En l'absence d'un avantage décelable, on est conduit à postuler l'apparition de mutations nouvelles qui compensent, ou même surcompensent, la tendance à la diminution. L'exemple le plus frappant est celui de la myopathie type Duchenne, où l'on admet un taux de néomutation de 30 %.

Pour la première fois, le génie génétique vient de permettre la démonstration sans équivoque de l'apparition d'une mutation nouvelle dans une famille. Il s'agit de la maladie de Lesch-Nyhan, affection très grave dont le gène est porté par le chromosome X, qui par conséquent se transmet par les femmes et n'atteint que les garçons. Aussi rare que redoutable, cette maladie se traduit dès la petite enfance par des troubles neuropsychiques dont le symptôme majeur est l'automutilation, ces petits garçons allant jusqu'à dévorer leurs doigts et même leurs lèvres. La lésion biochimique de la maladie est connue : il s'agit du déficit en une enzyme de la voie d'épargne des purines. Elle renvoie les bases puriques vers la synthèse des acides nucléiques; en son absence apparaît une surproduction considérable d'acide urique. Une forme atténuée, avec déficit partiel et sans troubles neurologiques, est capable de provoquer des symptômes de goutte. Dans le syndrome de Lesch-Nyhan d'ailleurs, on ignore encore le mécanisme des anomalies neurologiques. Ce syndrome est léthal dès l'enfance et l'état hétérozygote ne semble conférer aucun avantage. On est donc amené à postuler l'introduction de mutations nouvelles à chaque génération.

Un travail systématique a été entrepris aux États-Unis par l'équipe de Caskey afin d'en apporter la démonstration. On a d'abord fait le raisonnement suivant : une maladie héréditaire peut provenir d'une mutation unique survenue il y a très longtemps, et qui c'est répandue ensuite dans une partie de la population (ce que l'on appelle l'effet fondateur); dans ce cas tous les sujets atteints seront porteurs de la même mutation. A contrario, des mutations nouvelles ont des chances

de frapper le gène en des endroits différents et de donner naissance à une collection de mutations, dont certaines pourraient être nouvelles. Une telle hétérogénéité ressortait d'ailleurs de l'analyse de certains mutants au niveau de la protéine. Analysant l'ADN de 28 malades de familles différentes, les auteurs ont pu mettre en évidence sept lésions moléculaires distinctes. Parmi ces anomalies, trois consistaient en une délétion d'une partie du gène, comme un cas en avait été signalé auparavant.

L'analyse de l'ADN d'un des malades suggérait la présence d'un type particulier de mutation conduisant à une duplication partielle du gène, la rendant facilement reconnaissable. Il fut possible d'obtenir du sang et donc de préparer de l'ADN chez la grand-mère maternelle, la mère, la sœur et la nièce du malade. Tous montraient la bande aberrante caractéristique, à l'exception de la grand-mère. Celle-ci n'était donc pas porteuse du gène anormal, dont l'origine est probablement à attribuer à la lignée germinale du grand-père ou de la grand-mère maternelle.

De tels travaux font entrer l'enzymologie dans l'ère moléculaire réservée jusqu'à présent à l'hémoglobine. Les lésions observées dans plusieurs cas sont tout à fait comparables à celles des thalassémies. La méthode devrait également permettre de tester une hypothèse émise par Francke en 1976 : cet auteur a observé que la fréquence de mutations apparemment nouvelles dans le syndrome de Lesch-Nyhan est inférieure à celle que fait prévoir l'application de la règle classique de Haldane, suggérant que le taux de mutation au locus impliqué pourrait être différent chez l'homme et chez la femme.

J.C.D.

L'apparition d'une mutation nouvelle dans un cas de myopathie de Duchenne de Boulogne vient d'être démontrée par Barker et coll. *Lancet* 23 mars 1985; 1 : 655-8.

Yang TP, Patel PI, Chinault AG, Stout JT, Jackson LG, Hildebrand BM *et al.* Molecular evidence for new mutation at the hprt locus in Lesch-Nyhan patients. *Nature* 1984; 310: 412-4.