

## Pathologie moléculaire héréditaire des récepteurs hormonaux

Les endocrinologues connaissent depuis longtemps des maladies qui pouvaient être expliquées par des anomalies héréditaires des récepteurs hormonaux : les syndromes de résistance aux hormones (et à certaines vitamines). Dans ces affections, les récepteurs peuvent être absents ou, s'ils sont présents, être incapables, soit de lier leurs ligands, soit de transmettre à la cellule le message hormonal. La nature moléculaire des désordres en cause est maintenant directement accessible à l'investigation grâce au clonage des gènes codant pour ces récepteurs et aux différentes méthodes modernes d'étude de l'ADN, au premier rang desquelles la PCR (*polymerase chain reaction*). Des mutations diverses du gène du récepteur de l'insuline ont été détectées chez des malades ayant des diabètes congénitaux avec résistance à l'insuline. Parmi les anomalies rapportées, citons une mutation ponctuelle du site de clivage protéolytique du précurseur en ses sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  séparées, au niveau du codon 735 : la séquence Arg-Lys-Arg-Arg est transformée en Arg-Lys-Arg-Ser, de telle sorte que le précurseur ne peut être clivé, ce qui perturbe gravement l'organisation et la fonction du récepteur [1, 2]. Un malade a été trouvé être un hétérozygote composé ayant hérité de ses parents deux allèles mutés différents. L'une des mutations crée un codon non sens à la position 672 de la sous-unité  $\alpha$  (CAG  $\rightarrow$  TAG, c'est-à-dire glutamine  $\rightarrow$  stop) alors que l'autre change la lysine 460 de cette même sous-unité  $\alpha$  en acide glutamique, ce qui perturbe l'affinité du récepteur pour l'insuline [3]. Des études complémentaires diront si une proportion importante des malades atteints de diabète non insulino-dépendant sont, en fait, hétérozygotes pour une

mutation du gène du récepteur de l'insuline.

Le syndrome de résistance aux androgènes est également connu depuis longtemps. La symptomatologie en est un pseudohermaphrodisme mâle avec caryotype XY normal et androgènes normaux ou élevés. Dans six observations caractérisées par une absence de récepteur appréciée par des méthodes biochimiques, un cas de délétion partielle du gène codant pour le récepteur de la testostérone a été décrit [4]. L'anomalie du gène supprime le site de fixation du récepteur à l'ADN.

Le rachitisme vitaminorésistant est une maladie autosomique récessive caractérisée par la résistance des tissus cibles à l'action de la 1,25 dihydroxy-vitamine D<sub>3</sub>. Une mutation ponctuelle a été détectée dans deux familles différentes, dans lesquelles le récepteur de la vitamine D, un membre de la superfamille des récepteurs nucléaires, fixait normalement la vitamine mais semblait avoir une affinité réduite pour ses cibles d'ADN [5]. Dans les deux cas, il s'agissait d'un changement d'un acide aminé de la région de liaison à l'ADN, intéressant la structure « en doigt » caractéristique [6]. Les zones C de liaison à l'ADN des récepteurs nucléaires contiennent « deux doigts », le premier semblant plus particulièrement impliqué dans la spécificité de la fixation à l'ADN et le second intervenant pour stabiliser cette fixation [7]. C'est le premier doigt qui était modifié dans une famille et le second dans l'autre [5], les mutations (glycine  $\rightarrow$  acide aspartique et arginine  $\rightarrow$  glutamine) augmentant dans les deux cas la charge acide nette du « doigt ». Des récepteurs mutés artificiellement se comportent exactement comme les récepteurs des malades, ce qui démontre

que ces changements d'acides aminés sont bien responsables de la diminution de l'affinité des récepteurs pour l'ADN et, selon toute évidence, du rachitisme.

S. Amselem, du laboratoire de Michel Goossens à Créteil (France) vient également de démontrer une mutation Phé  $\rightarrow$  Ser dans le domaine extracellulaire du récepteur de l'hormone de croissance chez les malades d'une même famille, atteints d'un nanisme de type hypophysaire mais résistant à l'hormone de croissance [8].

A. K.

1. Yoshimasa Y, Seino S, Whittaker J, et al. Insulin-resistant diabetes due to point-mutation that prevents insulin proreceptor processing. *Science* 1988 ; 240 : 784-7.
2. Kobayashi M, Sasaoka T, Takato Y, et al. Insulin resistance by improcessed insulin proreceptors point mutation at the cleavage site. *Biochem Biophys Res Commun* 1988 ; 153 : 657-63.
3. Kadowaki T, Bewins CL, Cama A, et al. Two mutant alleles of the insulin receptor gene in a patient with extreme insulin resistance. *Science* 1988 ; 240 : 787-90.
4. Brown TR, Lubahn DB, Wilson EM, Joseph DR, French FS, Migeon CJ. Deletion of the steroid-binding domain of the human androgen receptor gene in one family with complete androgen insensitivity syndrome: evidence for further genetic heterogeneity in this syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988 ; 85 : 8151-55.
5. Hughes MR, Malloy PJ, Kieback DG, et al. Point mutations in the human vitamin D receptor gene associated with hypocalcemic rickets. *Science* 1988 ; 242 : 1702-5.
6. Helbecque N, Hénichard JP. Les doigts de zinc, éléments de reconnaissance de l'ADN. *médecine/sciences* 1988 ; 4 : 624-8.
7. Green S, Kumar V, Theulaz I, Wahli W, Chambon P. The N-terminal DNA-binding « zinc finger » of the oestrogen and glucocorticoid receptors determines target gene specificity. *EMBO J* 1988 : 3037-44.
8. Amselem S, Duquesnoy P, Attree O, Novelli G, Bousnina S, Goossens M. Larontype dwarfism is due to mutations in the human growth hormone receptor gene. Abstract for the congress of the endocrine society, 1989 (sous presse).