

## PAX8 et la thyroïde

L'apparition, le développement et la différenciation de l'ébauche thyroïdienne au cours de l'embryogenèse impliquent l'expression séquentielle et coordonnée d'au moins trois facteurs de transcription: TTF-1, TTF-2 (*thyroid transcription factor-1, 2*) et PAX8 [1-4]. La recherche d'anomalies de ces facteurs de transcription dans certains cas d'hypothyroïdie congénitale par agénésie ou hypoplasie paraissait donc logique. PAX8 appartient à la famille des protéines de liaison à l'ADN à domaines paired [5], pour lesquelles on a décrit des mutations inactivatrices, responsables de phénotypes cliniques chez l'homme [6, 7]. PAX8 est impliqué dans l'embryogenèse thyroïdienne mais aussi rénale [5]. Une collaboration austro-italo-allemande a permis de décrire les trois premiers cas d'hypothyroïdie congénitale par mutation de PAX8 [8]. Il s'agit d'une forme sporadique d'ectopie avec hypoplasie et d'une hypoplasie dans deux des cas. Le troisième cas, une hypoplasie, est une forme familiale de sévérité variable. Les mutations décrites, deux faux-sens et un stop, concernent chaque fois le domaine paired de liaison à l'ADN et s'expriment à l'état hétérozygote. On évoque alors, soit un mécanisme d'haplo-insuffisance, soit une empreinte parentale, soit une expression monoallélique. Un effet dominant négatif semble pouvoir être écarté sur la foi de mutations et délétions décrites pour d'autres membres de la famille PAX et conduisant à des phénotypes similaires dans les deux cas. *In vitro*, la capacité de liaison à l'ADN des différents mutants est considérablement réduite. De même, la capacité d'activation de la trans-

cription d'un gène rapporteur comprenant un site de liaison de PAX8 est quasiment totalement abolie.

L'inactivation de *Pax8* chez la souris [9], conduit à un retard de croissance avec mort des souriceaux homozygotes pour l'inactivation dès le sevrage. L'analyse de ces souriceaux, révèle un défaut de développement des cellules folliculaires thyroïdiennes. Contrairement à ce qui vient d'être décrit chez l'homme, seules les souris chez lesquelles les deux allèles ont été inactivés (*Pax8*<sup>-/-</sup>), ont un défaut de développement des cellules folliculaires. L'ébauche thyroïdienne précoce est présente, comme l'atteste l'expression de *Tyf1*, mais la structure qui succède à cette ébauche ne synthétise ni la thyroglobuline ni la thyroperoxydase, marqueurs de différenciation folliculaire. En revanche, ces cellules synthétisent de la calcitonine, marqueur des cellules C thyroïdiennes. Une des surprises de ce travail a été de voir ces mêmes cellules exprimer *Tyf1*, ce qui semblait être le privilège de la lignée folliculaire. L'étude de l'expression des différents marqueurs de différenciation thyroïdienne, TTF-1, thyroglobuline, thyroperoxydase et thyrocalcitonine à différents stades embryonnaires montre un blocage au stade 10,5 jours du développement du diverticule thyroïdien qui ne s'étend pas latéralement et ne s'organise pas en follicule. Au stade 15,5 jours aucune synthèse de thyroglobuline ni de thyroperoxydase n'est notée, et *Tyf1* s'exprime uniquement dans le corps ultimobranchial, dérivé de la crête neurale et origine des cellules C. Là encore le phénotype diffère du phénotype humain: absence de thyro-

globuline chez la souris, présence de thyroglobuline chez certains patients. Deuxième surprise: il n'y a pas d'anomalie du développement rénal, ce qui suggère une compensation par d'autres facteurs de transcription redondants, PAX2 en particulier. Il faut noter que l'inactivation des gènes *Pax4* [10] et *Pax6* [11] qui conduit à l'absence de cellules  $\beta$  ou  $\alpha$  des îlots de Langerhans affecte également les stades de différenciation de l'ébauche déjà individualisée à partir de l'endoderme. La famille PAX semble donc jouer un rôle primordial dans les stades tardifs de différenciation et de spécialisation endocrine, plus que dans les stades de formation des ébauches des glandes endocrines.

Toutefois, pour revenir à l'espèce humaine, si l'importance de PAX8 dans la différenciation thyroïdienne est soulignée par ces deux articles, la fréquence des mutations est très faible: 5 cas (3 familles) sur 149 cas analysés.

A quand les mutations des autres facteurs de transcription impliqués dans la différenciation thyroïdienne? TTF-1 semble se soustraire à toutes les recherches entreprises, si l'on excepte la description récente d'une délétion intéressant le chromosome 14 et emportant le locus de *TTF-1*, mais aussi... celui de *PAX9* [12].

Comme rapporté très récemment à l'*European Thyroid Association*, l'inactivation chez la souris de *TTF-2* entraîne un phénotype alliant défaut de migration, hypoplasie de l'ébauche thyroïdienne et fente palatine; la description de mutations humaines ne devrait plus tarder.

P.R.

1. Lazzaro D, Price M, De Felice M, Di Lauro R. The transcription factor TTF-1 is expressed at the onset of thyroid and lung morphogenesis and in restricted regions of the fetal brain. *Development* 1991; 113: 1093-104.

2. Kimura S, Hara Y, Pineau T, Fernandez-Salguero P, Fox CH, Ward JM, Gonzalez FJ. The *T/ebp* null mouse: thyroid-specific enhancer-binding protein is essential for the organogenesis of the thyroid, lung, ventral forebrain, and pituitary. *Genes Dev* 1996; 10: 60-9.

3. Zannini M, Avataggiato V, Biffali E, Arnone MI, Sato K, Pischetola M, Taylor BA, Phillips SJ, Simeone A, Di Lauro R. TTF-2, a new forkhead protein, shows a temporal expression in the developing thyroid which is consistent with a role in controlling the onset of differentiation. *EMBO J* 1997; 16: 3185-97.

4. Poleev A, Fickensher H, Mundlos S, Winterpacht A, Zabel B, Fidler A, Gruss P, Plachov D. *PAX8*, a human paired box gene: isolation and expression in developing thyroid, kidney and Wilms' tumors. *Development* 1992; 116: 611-23.

5. Desplan C. Fonction des gènes *PAX*: synergie de liaison à l'ADN entre le domaine païré et l'homéodomaine. *Med Sci* 1997; 13: 147-55.

6. Tassabehji M, Read AP, Newton VE, Harris R, Balling R, Gruss P, Strachan T. Waardenburg's syndrome patients have mutations in the human homologue of the *Pax-3* paired box gene. *Nature* 1992; 355: 635-6.

7. Ton CCT, Hirvonen H, Miwa H, Weil MM, Monaghan P, et al. Positional cloning and characterization of a paired box-and homeobox-containing gene from the aniridia region. *Cell* 1991; 67: 1059-74.

8. Macchia PE, Lapi P, Krude H, Pirro MT, Mis-

sero C, et al. *PAX8* mutations associated with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *Nat Genet* 1998; 19: 83-6.

9. Mansouri A, Chowdhury K, Gruss P. Follicular cells of the thyroid gland require *Pax8* gene function. *Nat Genet* 1998; 19: 87-90.

10. Sosa-Pineda M, Chowdhury K, Torres M, Oliver G, Gruss P. The *Pax-4* gene is essential for differentiation of insulin-producing  $\beta$  cells in the mammalian pancreas. *Nature* 1997; 386: 399-402.

11. St-Onge L, Sosa-Pineda B, Chowdhury K, Mansouri A, Gruss P. *Pax-6* is required for differentiation of glucagon-producing  $\alpha$ -cells in mouse pancreas. *Nature* 1997; 387: 406-9.

12. Devriendt K, Vanhole C, Matthijs G, De Zegher F. Deletion of thyroid transcription factor-1 gene in an infant with neonatal thyroid dysfunction and respiratory failure. *N Engl J Med* 1998; 338: 1317-8.

## ■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Sélection positive des espoirs sportifs?** Ce ne serait plus pure science-fiction depuis la publication par *Nature* d'une étude montrant que l'allèle *I* du gène codant pour l'enzyme de conversion de l'angiotensine (*ACE*) est sur-représenté chez les sportifs de l'extrême, en particulier les alpinistes du club des 8 000 m [1]. C'est l'allèle *D* qui avait attiré l'attention le premier; on avait mis en évidence une plus grande susceptibilité aux accidents cardiovasculaires chez les homozygotes pour l'allèle *D* (*m/s* n° 10, 1995, p. 1488). Le système rénine-angiotensine joue un rôle important dans le contrôle de la circulation: l'*ACE* dégrade les kinines vasodilatatrices, transforme l'angiotensine I en angiotensine II vasoconstrictrice et les systèmes rénine-angiotensine locaux semblent impliqués dans la croissance tissulaire. C'est l'allèle *D* qui confère une plus grande activité au système et on supposait qu'il serait associé à de meilleures performances; il n'en est rien, une endurance hors du commun est très significativement corrélée à la présence de l'allèle *I*. L'étude anglaise a porté, d'une part, sur les montagnards de très haute altitude, d'autre part, sur des recrues de l'armée soumises à un régime d'entraînement physique; dans les deux cas, l'allèle *I* était sur-représenté chez les sujets les plus

performants par rapport à sa fréquence dans la population générale. Plus, les sujets *DD* soumis à l'entraînement n'amélioreraient pas leurs performances! Mais... sur le plan statistique, les observations ont été faites sur de petits échantillons. Le nombre important de mesures effectuées chez ces sujets (augmentant donc la probabilité de trouver une relation mais aussi le risque alpha de se tromper), la fixation arbitraire de limites (7 000 ou 8 000 mètres et pourquoi pas 6 000?) pour définir des sous-groupes permettent parfois de trouver des relations. En fait, aucune autre mesure ne vient conforter la relation trouvée entre l'augmentation de la durée de l'effort et le polymorphisme *ACE* chez les recrues... Sur le plan biologique, aucun argument expérimental sérieux ne vient soutenir le fait qu'une diminution modeste de la concentration d'enzyme de conversion de l'angiotensine I dans le plasma ou les tissus puissent suffire à donner ce résultat. Les mécanismes sous-tendant potentiellement cette observation ne sont qu'évoqués: augmentation du débit cardiaque, meilleure oxydation des acides gras, meilleure utilisation des substrats énergétiques par la fibre musculaire altérée par l'effort, meilleure mobilisation hormonale (catécholamines, hormone de crois-

sance, cortisol)? Bien plus, ces résultats sont en potentielle contradiction avec une étude précédente publiée par les mêmes auteurs dans *Circulation* en 1997 [2]. Dans cet article, c'est une augmentation plus forte de la masse cardiaque qui avait été trouvée chez les sujets porteurs d'un ou de deux allèles du génotype *D* de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. On pourrait rétorquer que c'est parce que la masse cardiaque augmente que la performance musculaire n'augmente pas. Mais on peut trouver un peu «tiré par les cheveux» que certains muscles s'hypertrophient avec le génotype *D* (les cardiomyocytes) alors que d'autres (les muscles squelettiques) amélioreraient leurs performances avec le génotype *I*. Dans ce même article, les auteurs soulignaient qu'ils n'avaient trouvé aucune différence dans la performance ou l'amélioration de la performance sur bicyclette ergométrique en fonction du génotype! En conclusion, tant que ces résultats ne seront pas reproduits par une autre équipe sur un échantillon indépendant, il faut rester extrêmement prudent, même si ces résultats sont très séduisants... et provocateurs.

[1. Montgomery HE, et al. *Nature* 1998; 393: 221-2.]

[2. Montgomery HE, et al. *Circulation* 1997; 96: 741-7.]