

Méfiez-vous des faux prophètes ! L'inactivation congénitale du gène PROP1 est responsable d'un déficit antéhypophysaire combiné familial

Le développement et la différenciation de l'hypophyse antérieure à partir de la poche de Rathke fait intervenir l'expression séquentielle et coordonnée de différents facteurs de transcription plus ou moins spécifiques de certaines populations de cellules antéhypophysaires, tels que Ptx 1, Rpx, Lim 3, SF1... [1]. Parmi ces facteurs, un des premiers connus a été Pit-1, facteur de la famille POU (pour Pit-Oct-Unc) exprimé dans les lignées lactotropes, thyrotropes et somatotropes, et nécessaire à la prolifération et à la survie de ces cellules (*m/s* n° 10, vol. 6, p. 1025 ; n° 2, vol. 9, p. 225). Une inactivation du gène *Pit1* est responsable chez la souris (souris naine de Snell et Jackson), comme chez l'homme [2], d'un déficit combiné en GH, TSH et prolactine. Plus récemment, le diagnostic moléculaire de l'insuffisance antéhypophysaire des souris naines *Ames* a permis le clonage d'un autre de ces facteurs de différenciation hypophysaire, codant lui aussi pour un facteur de transcription de type POU [3]. Ce gène est exprimé dans les mêmes cellules que *Pit1* mais le précède de quelques jours. Sa présence est nécessaire à l'expression ultérieure de *Pit1*. Il s'agit du gène *Prop1* (pour « prophète de Pit-1 »). L'équipe de M.G. Rosenfeld (La Jolla, CA, USA) publie à pré-

sent les premiers cas humains de mutations inactivatrices de *PROPI*, chez 10 sujets appartenant à 4 familles différentes et présentant tous un déficit antéhypophysaire combiné [4]. L'anomalie consiste, soit en une mutation ponctuelle changeant un acide aminé de la troisième hélice de l'homéodomaine (R120C ou F117I), soit en une délétion de deux bases entraînant l'apparition prématurée d'un codon stop et la perte du domaine de liaison à l'ADN ainsi que du domaine carboxy-terminal de transactivation. Ces mutations sont présentes à l'état homozygote ou de double hétérozygote et la maladie a une transmission autosomique récessive. L'analyse *in vitro* des mutants humains de *PROPI* a montré que les mutations ponctuelles réduisent l'affinité de la protéine pour son site de liaison à l'ADN tandis que la protéine tronquée, dépourvue d'homéodomaine, a complètement perdu cette capacité. Ainsi, les trois mutations décrites chez l'homme sont fonctionnellement plus graves que la substitution S83P responsable du phénotype des souris naines *Ames*: Prop-1 porteur de cette substitution garde en effet une capacité de liaison de l'ADN intermédiaire entre la protéine Prop-1 sauvage et les mutants humains. Chez l'homme, le phénotype des

individus atteints associée, comme prévu, les déficits thyroïdienne, somatotrope et lactotrope observés chez les sujets ayant une invalidation de *PIT1*, mais aussi, de façon inattendue, une insuffisance gonadotrope avec impubérisme et absence de réponse de FSH et LH au LH-RH... L'IRM réalisée chez l'un de ces patients montre une hypophyse hypoplasique. Ces observations confirment donc le rôle crucial de Prop-1 dans la formation des précurseurs des lignées hypophysaires dépendantes de Pit-1. Elles démontrent qu'il est également nécessaire au développement des cellules gonadotropes.

M.L.R.S.

1. Drouin J, Lanctôt C, Tremblay J. La famille Ptx des facteurs de transcription à homéodomaine. *Med Sci* 1998 ; 14 : 335-9.
2. Pfaffle RW, Di Mattia GE, Parks JS, Brown MR, Wit JM, Jansen M, Van der Nat H, Van den Brande JL, Rosenfeld MG, Ingraham HA. Mutation of the POU-specific domain of *Pit-1* and hypopituitarism without pituitary hypoplasia. *Science* 1992 ; 257 : 1118-21.
3. Sornson MW, Wu W, Dasen JS, Flynn SE, Norman DJ, et al. Pituitary lineage determination by the Prophet of Pit-1 homeodomain factor defective in Ames dwarfism. *Nature* 1996 ; 384 : 327-33.
4. Wu W, Cogan JD, Pfaffle RW, Dasen JS, Frisch H, et al. Mutations in *PROPI* cause familial combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet* 1998 ; 18 : 147-9.

CONFÉRENCES JACQUES MONOD 1998 PLASTICITÉ ET ADAPTATION DE LA MOTRICITÉ : Ontogénèse, apprentissage moteur et restauration fonctionnelle

AUSSOIS (France) - 21-25 septembre 1998

- Président :** MASSION Jean. CNRS, Laboratoire de Neurobiologie et Mouvements, 31, chemin Joseph-Aiguier, F-13402 Marseille Cedex 20, France. Phone - Téléphone : +33 4 91 16 41 50 - Fax - Télécopie : +33 4 91 77 50 84. E-mail - Courrier électronique : massion@inf.cnrs-mrs.fr
- Conférenciers :** Armand J., Assaïante C., Berthoz A., Champagnat J., Clarac F., Dietz V., Forsberg H., Freund H.-J., Gauthier G., Gauthier P., Glover J., Gramsberger A., Graybiel A., Hallett M., Hultborn H., Ioffe M., Jeannerod M., Kawato M., Latash M., Massion J., Nieoullon A., Nudo R., Petterson L.-G., Rispal-Padel L., Rossignol S., Sillar K., Simmers J., Thelen E., Wiesendanger M.