

■■■■ **Le gène de la thymidine phosphorylase est muté dans la MNGIE.** Plus de 50 mutations ponctuelles affectant l'ADN mitochondrial (ADNmt) sont la cause d'encéphalomyopathies d'origine maternelle. A l'opposé, des délétions touchant l'ADNmt sont à l'origine de désordres dont la transmission est autosomique récessive tels que la MNGIE, une encéphalomyopathie mitochondriale à tropisme neurogastrointestinal sévère [1]. Une récente publication [2] parue dans *Science* vient de montrer que le gène de la thymidine phosphorylase, localisé au niveau d'un des locus chromosomiques affectés au cours de la MNGIE, est systématiquement muté chez toute une série de patients atteints par cette maladie, montrant bien que celle-ci est liée à un défaut

de communication entre les génomes mitochondrial et nucléaire. Outre la présence de polymorphismes silencieux, les auteurs ont identifié dix mutations (2 délétions, 1 insertion, 4 mutations non-sens et 3 au site d'épissage) absentes des ADN témoins. En parallèle, l'activité de la thymidine phosphorylase leucocytaire mesurée chez les patients est réduite de plus de 95 % chez 3 d'entre eux et indétectable dans tous les autres cas. Le mécanisme mis en œuvre dans la MNGIE est sans doute relié aux anomalies du métabolisme de la thymidine qui altèrent la réplication et/ou la maintenance de l'ADNmt. Comme l'ADNmt est en réplication constante, même dans les cellules quiescentes, la thymidine doit lui être fournie en permanence.

Sachant que la biosynthèse générale des nucléosides triphosphates est altérée par des concentrations croissantes de thymidine [3], une forte baisse d'activité de la thymidine phosphorylase touchera en priorité l'ADNmt (déplétion et/ou délétions multiples pathogènes de l'ADNmt) et pourrait ainsi être à l'origine de la MNGIE. La correction de l'activité thymidine phosphorylase ouvre donc des espoirs d'une thérapie jusqu'à présent impossible.

- [1. Hirano M, *et al. Neurology* 1994; 4 : 721-7.]
- [2. Nishino I, *et al. Science* 1999; 283: 689-92.]
- [3. Julias JG, *et al. J Virol* 1998; 72: 7941-9.]