

4. Neri C, Albanese V, Lebre AS, Holbert S, Saada C, Bougueleret L, Meier-Ewert S, LeGall I, Millasseau P, Bui H, Giudicelli C, Massart C, Guillou S. Survey of CAG/CTG repeats in human cDNAs representing new genes: candidates for inherited neurological disorders. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1001-9.

5. Trottier Y, Lutz Y, Stevanin G, Imbert G, Devys D, Cancel G, Saudou F, Weber C, David G, Tora L, Agid Y, Brice A, Mandel J-L. Polyglutamine expansion as a pathological epitope in Huntington's disease and four dominant cerebellar ataxias. *Nature* 1995; 378: 403-6.

6. Imbert G, Saudou F, Yvert G, Devys D, Trottier Y, Garnier JM, Weber C, Mandel JL (group 1). Cancel G, Abbas N, Dürr A, Didierjean O, Stevanin G, Agid Y, Brice A (group 2). Cloning of the gene for spinocerebellar ataxia 2 reveals a locus with high sensitivity to expanded CAG/glutamine repeats. *Nature Genet* 1996; 13: 285-91.

7. Sanpei K, Takano H, Igarashi S, Sato T, Oyake M, Sasaki H, Wakisaka A, Tashiro K, Ishida Y, Ikeuchi T, Koide R, Saito M, Sato A, Tanaka T, Hanyu S, Takiyama Y, Nishizawa M, Shimizu N, Nomura Y, Segawa M, Iwabuchi K, Eguchi I, Tanaka H, Takahashi H, Tsuji S. Identification

of the spinocerebellar ataxia type 2 gene using a direct identification of repeat expansion and cloning technique, DIRECT. *Nature Genet* 1996; 13: 277-84.

8. Pulst SM, Nechiporuk A, Nechiporuk T, Gispert S, Chen XN, Lopes-Cendes I, Pearlman S, Starkman S, Orozco-Diaz G, Lunke A, DeJong P, Rouleau GA, Auburger G, Korenberg JR, Figueroa C, Sahba S. Moderate expansion of a normally biallelic trinucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 2. *Nature Genet* 1996; 13: 269-76.

9. Weber JL. Informativeness of human (dC-dA)_n(dG-dT)_n polymorphisms. *Genomics* 1990; 7: 524-30.

10. Eichler EE, Holden JJ, Popovich BW, Reiss AL, Snow K, Thibodeau SN, Richards CS, Ward PA, Nelson DL. Length of uninterrupted CGG repeats determines instability in the FMR1 gene. *Nature Genet* 1994; 8: 88-94.

11. Chung My, Ranum LP, Duvick LA, Servadio A, Zoghbi HY, Orr HT. Evidence for a mechanism predisposing to intergenerational CAG repeat instability in spinocerebellar ataxia type I. *Nature Genet* 1993; 5: 254-8.

12. Ikeda H, Yamaguchi M, Sugai S, Aze Y, Narumiya S, Kakizuka A. Expanded polyglutamine in the Machado-Joseph disease protein induces cell death

in vitro and *in vivo*. *Nature Genet* 1996; 13: 196-202.

13. Burchright EN, Clark HB, Servadio A, Matilla T, Feddersen RM, Yunis WS, Duvick LA, Zoghbi HY, Orr HT. SCA1 transgenic mice: a model for neurodegeneration caused by an expanded CAG trinucleotide repeat. *Cell* 1995; 82: 937-48.

14. Kang S, Jaworski A, Ohshima K, Wells R. Expansion and deletion of CTG repeats from human disease genes are determined by the direction of replication in *E. Coli*. *Nature Genet* 1995; 10: 213-8.

15. International Huntington Association (IHA) and the World Federation of Neurology (WFN). Research Group on Huntington's Chorea. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *Neurology* 1994; 44: 1533-6.

16. Stevanin G, Trottier Y, Cancel G, Dürr A, David G, Didierjean O, Bürk K, Imbert G, Saudou F, Abada M, Gourfinkel-An I, Benomar A, Abbas N, Klockgether T, Grid D, Agid Y, Mandel JL, Brice A. Screening for proteins with polyglutamine expansions in autosomal dominant cerebellar ataxias. *Hum Mol Genet* 1996 (sous presse).

17. Gusella JF, McNeil S, Persichetti F, Srinidhi J, Novelletto A, Bird E, Faber P, Vonsattel JP, Myers RHM MacDonald ME. Huntington's disease. In: *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 1996 (sous presse).

FLASH

Les formes 1 et 3 du diabète de la maturité MODY sont liées à des déficits hétérozygotes en facteurs de transcription HNF4 et HNF1

Le MODY (maturity-onset diabetes of the young) est une forme de diabète monogénique autosomique dominant lié à trois locus sur les chromosomes 7 (MODY2), 12 (MODY3) et 20 (MODY1). Le MODY2 est dû à des mutations du gène de la glucokinase, l'élément déterminant du système sensible au glucose des cellules β des îlots de Langerhans (m/s n° 3, vol. 8, p. 297) [1]. Une grande équipe internationale de 29 chercheurs américains, anglais, français (équipe de Philippe Froguel, Institut Pasteur de Lille) et japonais a décrit, dans le *Nature* du 5 décembre 1996, que le MODY3 est lié à des mutations du gène HNF1 α [2]. Ce gène code pour un facteur de transcription synthétisé dans le pancréas, le foie, le rein et l'intestin. Le déficit homozygote en HNF1 α obtenu par recombinaison homologique chez la souris entraîne une phénylcétonurie et un syndrome de De Toni-Debré-Fanconi, avec glycosurie massive (m/s n° 3, vol. 12, p. 405) [3]. Aucun trouble n'avait été observé chez les hétérozygotes, mais leur glyco-

régulation doit certainement être réétudiée de plus près à la lumière de ces derniers résultats. Un total de sept mutations a été rapporté [2], et neuf autres auraient été trouvées (Philippe Froguel, communication personnelle). Elles aboutissent toutes à la synthèse de protéines anormales, incapables de se lier à l'ADN ou d'activer la transcription. L'hypothèse la plus vraisemblable est que le déficit partiel en activité HNF1 α dans le pancréas perturbe la réponse des cellules β au glucose et l'insulino-sécrétion. Cependant, les gènes cibles de ce facteur dans le pancréas endocrine sont mal connus; il a été rapporté que HNF1 α pouvait se fixer au promoteur du gène de l'insuline, mais l'importance fonctionnelle de cette fixation reste incertaine.

Dans le même numéro de *Nature*, les chercheurs américains auteurs du premier travail suggèrent que le MODY1 est lié à des mutations du gène HNF4 qui code, lui aussi, pour un facteur de transcription abondant dans le foie, l'intestin et le rein [4]. HNF4 est aussi synthétisé, quoiqu'à un très faible niveau, dans le pancréas endocrine. D'une certaine manière, la découverte d'une mutation non-sens du gène HNF4 dans une famille de MODY est de nature à renforcer l'hypothèse selon laquelle HNF1 α est impliqué dans la régulation glycémique, puisque

la transcription du gène HNF1 α est contrôlée par HNF4. Cependant, les auteurs n'ont pour l'instant identifié la mutation HNF4 que dans une seule famille, et sa pénétrance ne semble pas complète, si bien que le résultat devra être confirmé.

Quoiqu'il en soit, ces nouvelles données complètent l'image d'un type de diabète monogénique, le MODY, en rapport avec des mutations affectant des gènes exprimés dans les cellules sécrétrices d'insuline codant, soit pour une enzyme, soit pour des facteurs de transcription qui peuvent perturber, à plusieurs niveaux, le fonctionnement de ces cellules et la réponse au glucose, dans leur métabolisme et (ou) leur capacité de synthèse de l'insuline.

Axel Kahn

1. Froguel P, Vaxillaire M, Sun F, Velho G, Zouali H, Butler MO, Lesage S, Vionnet N, Clement K, Fougereusse F, et al. Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p to early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 1992; 356: 162-4.

2. Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Furuta H, Vaxillaire M, Southam L, Cox RD, Lathrop M, Boriraj VV et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 α gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature* 1996; 384: (sous presse).

3. Pontingio M, Barra J, Hadjouchel M, Doyen A, Kress C, Bach JP, Babinet C, Yaniv M. Hepatocyte nuclear factor 1 inactivation results in hepatic dysfunction, phenylketonuria, and renal Fanconi syndrome. *Cell* 1996; 84: 575-85.

4. Yamagata K, Furuta H, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Cox NJ, Fajans SS, Signorini S, Stoffel M, Bell GI. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4 α gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature* 1996; 384: (sous presse).