

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Mosaïcisme somatique du sperme et expansion du triplet CAG dans la maladie de Huntington.** La maladie de Huntington est associée à une expansion, au-delà de 35, du nombre de répétitions du triplet CAG dans le gène. L'augmentation du nombre de répétitions d'une génération à la suivante est d'origine paternelle, bien que la réciproque ne soit pas exacte: un père atteint ne transmet pas nécessairement une expansion accrue à ses descendants. L'origine paternelle se retrouve dans les formes sporadiques: dans les 16 cas actuellement analysés, c'est l'allèle paternel, qui est passé de la zone de normalité chez le père à la zone pathologique chez le descendant malade. Une étude faite par une équipe internationale [1] a porté sur vingt malades non apparentés. Contrairement à l'ADN des leucocytes, l'ADN du sperme a montré un mosaïcisme significatif concernant la taille des répétitions CAG, révélant des bandes de taille différente. Ce sont les sujets qui avaient hérité ou transmis une expansion CAG qui montraient les niveaux les plus élevés de mosaïcisme; à l'opposé, ceux qui avaient hérité ou transmis une contraction des répétitions en avaient très peu. Il existe probablement un facteur capable d'influer sur le comportement des répétitions CAG entre les générations. La mesure du mosaïcisme dans le sperme des sujets porteurs de l'expansion pourrait avoir une valeur pronostique sur ses chances de transmettre une expansion CAG à ses descendants.

[1. Telenius H, *et al. Hum Mol Genet* 1995; 4: 189-95.]

■■■ **Les fibres revertantes musculaires dans la myopathie de Duchenne.** La plupart des mutations des malades atteints de myopathie de

Duchenne modifient le cadre de lecture du messenger de la dystrophine. Il se forme une protéine tronquée dont manque la partie C-terminale. C'est notamment le cas habituel lors des délétions, présentes chez plus de la moitié des sujets. Cependant, une faible proportion des fibres contiennent de la dystrophine, visible à l'aide d'anticorps. Ces fibres revertantes sont probablement dues à la restitution d'un cadre de lecture correct, mais on ne pouvait mettre en évidence par quel mécanisme se produisait cette restitution. Un groupe britannique (Deeside et Liverpool) a mis à profit la préparation d'anticorps monoclonaux nouveaux spécifiques d'exons pour préciser le mode de correction [1]. Les auteurs ont particulièrement étudié deux malades. Le premier portait une délétion du seul exon 45 entraînant un décalage; 15 fibres musculaires revertantes, avec une dystrophine bien visible en situation normale, avaient une délétion supplémentaire du seul exon 44 (ou, pour quelques-unes, de l'exon 46), sans délétions plus importantes, et cela suffisait à rétablir le cadre. Le deuxième avait une délétion des exons 42 et 43; la protéine synthétisée se limitait à sa moitié N-terminale; dans certaines fibres, revertantes, des délétions supplémentaires, plus étendues que chez le premier patient, s'étaient produites. Les réversions proviennent donc bien de mutations somatiques qui enlèvent un ou plusieurs exons supplémentaires sur le messenger de la dystrophine. En revanche, les expériences ne distinguent pas entre délétion somatique et effets somatiques sur l'épissage du messenger; l'un et l'autre de ces deux mécanismes pourrait d'ailleurs être à l'œuvre.

[1. Than LT, *et al. Am J Hum Genet* 1995; 56: 725-31.]

■■■ **Des précisions sur l'âge du dernier ancêtre commun des hommes modernes.** On sait que, depuis plus de deux millions d'années, plusieurs espèces et sous-espèces d'hommes se sont succédé sur la terre, probablement toutes issues d'Afrique: *Homo habilis*, puis *Homo erectus*, et enfin *Homo sapiens neanderthaliensis* qui a longtemps coexisté avec *Homo sapiens sapiens*, le dernier venu (*m/s n° 5, vol. 10, p. 607*). Deux grands groupes de théories s'opposent pour expliquer cette évolution des sous-espèces d'hommes: une évolution multicentrique faisant apparaître, en plusieurs sites du globe (Afrique, Asie, voire Europe), les caractéristiques de l'homme moderne chez les *Homo erectus* habitant ces contrées, ou bien l'hypothèse du remplacement, les différentes espèces ayant successivement migré et conquis le monde. Des études du groupe de Wilson, s'appuyant sur la séquence de l'ADN mitochondrial, avaient proposé que le dernier ancêtre africain commun à tous les hommes modernes vivait il y a environ 200 000 ans (*m/s n° 5, vol. 2, p. 278 ; n° 8, vol. 7, p. 869 ; n° 9, vol. 7, p. 975*) [1]. La région de l'ADN mitochondrial utilisée pour cette étude était la boucle de déplacement (*D-loop*), au niveau de laquelle l'évolution moléculaire est particulièrement rapide. Cette rapidité empêche d'ailleurs de se servir de cette région pour des comparaisons entre des espèces ayant divergé il y a plusieurs millions d'années, comme les grands singes. Une équipe japonaise de Mishima a réanalysé cette question en effectuant le séquençage nucléotidique total de l'ADN mitochondrial d'orang-outang, de chimpanzé, de gorille et d'hommes appartenant à trois groupes ethniques différents, africain, européen et japonais. Afin d'écarter les effets de la pression de sélection, Horai *et al.* [2] n'ont comptabilisé que les mutations synonymes, c'est-à-dire ne changeant pas le sens du message. Prenant comme référence une diver-

gence entre l'orang-outang et les singes africains il y a treize millions d'années, les auteurs ont pu établir le rythme de ces mutations synonymes, en dehors de la *D-loop*, à $3,89 \times 10^{-8}$ mutations par site et par an. Il apparaît que le dernier ancêtre commun des hommes et des chimpanzés a vécu il y a 4,9 millions d'années. Au niveau de la *D-loop*, le taux de substitution est de 7×10^{-8} par site et par an. En utilisant ces deux chiffres, les auteurs déduisent que le dernier ancêtre commun de tous les hommes modernes a vécu il y a $143\,000 \pm 18\,000$ ans. Ces résultats confortent par conséquent très vigoureusement l'hypothèse de l'origine africaine et récente de tous les hommes modernes *Homo sapiens sapiens*. Quant au dernier ancêtre commun entre les Européens et les Japonais, il a, selon ces estimations, vécu il y a $70\,000 \pm 13\,000$ ans. Ce chiffre est parfaitement compatible avec le courant migratoire des ancêtres de cet homme moderne passant d'Afrique en Asie et se divisant là en plusieurs courants, l'un achevant la conquête de l'Extrême-Orient alors que l'autre bifurquait vers l'Ouest pour s'implanter en Europe.

[1. Cann RL, *et al. Nature* 1987; 325: 31-6.]

[2. Horai S, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 532-6.]

■■■ **Une diminution de la consommation du glucose par les muscles est observée précocement dans le diabète non insulino-dépendant.** Le diabète non insulino-dépendant correspond très probablement à des anomalies diverses dont certaines ont été récemment élucidées: déficit en glucokinase pancréatique [1], diminution de l'activité du récepteur du glucagon (*m/s n° 3, vol. 11, p. 488*), etc. Dans l'immense majorité des cas, cependant, le désordre à l'origine de la maladie n'a pas été

élucidé. Rothman *et al.*, de New Heaven (CT) et Boston (MA), USA, montrent maintenant qu'une anomalie de la consommation du glucose par le tissu musculaire est observée avant même l'apparition des signes du diabète [2]. Des études antérieures avaient démontré, chez des diabétiques non insulino-dépendants, une diminution de la synthèse de glycogène musculaire et une diminution de la concentration du glucose 6-phosphate. Cette anomalie est maintenant retrouvée chez les descendants de tels diabétiques, asymptomatiques et d'un poids normal. La diminution de la concentration de G6P semble être la cause de l'anomalie de la synthèse du glycogène et est secondaire à une altération, soit du transport du glucose par le transporteur Glut-4, soit de sa phosphorylation en glucose 6-phosphate par les hexokinases. Normalement, le transporteur Glut-4 est transloqué du cytoplasme vers la membrane sous l'action de l'insuline et il a été récemment suggéré que les hexokinases musculaires étaient également influencées par l'insuline. Les désordres observés témoignent donc d'une résistance à l'effet de l'insuline de cette étape de transport ou de phosphorylation du glucose, dont les mécanismes ne sont pas connus. Cependant, la précocité de ce désordre chez les descendants asymptomatiques de sujets diabétiques suggère qu'il s'agit là d'une anomalie essentielle, peut-être causale de l'apparition ultérieure du diabète.

[1. Froguel P, *et al. médecine/sciences* 1994; 10: 795-804.]

[2. Rothman DL, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 983-7.]

■■■ **Les premières mutations du gène de la phosphorylase kinase humaine.** La phosphorylase kinase est une enzyme complexe (*m/s n° 1, vol. 6, p. 61*). Elle déclenche la glycogénolyse en activant par phos-

phorylation la glycogène phosphorylase. Elle est constituée par quatre types de sous-unités : deux codées par des gènes portés par des chromosomes autosomes, β et γ ; une, α , dont le gène est sur l'X ; et une sous-unité δ qui est la calmoduline. La présence de chaque sous-unité est nécessaire à la stabilité de l'ensemble. On conçoit que des déficits des différentes sous-unités provoquent des maladies, à transmission autosomique dans le cas des sous-unités β et γ , à transmission liée au sexe dans celui de α . Il existe, de plus, des isoenzymes de nature génétique différente pour les sous-unités α hépatique et musculaire. Cette notion a pu être précisée en 1992 (*m/s n°5, vol. 8, p. 493*) : le locus de la sous-unité hépatique a été localisé en Xp22, donc sur le bras court ; celui de la forme musculaire, en Xq12-q13, sur le bras long. Jusqu'à présent aucune lésion moléculaire n'avait été précisée chez l'homme ; seule était connue, depuis 1993, celle d'une souche de souris, déficiente en enzyme musculaire. Il s'agissait de l'insertion d'un seul nucléotide T après le codon 429 ; ce décalage entraîne la terminaison rapide de cette chaîne, dont la longueur normale serait de 1 241 acides aminés (*m/s n° 3, vol. 10, p. 364*). Une équipe européenne unissant des chercheurs de quatre pays a entrepris de s'attaquer au déficit le plus fréquent chez l'homme, qui est un déficit de l'enzyme hépatique, à transmission liée au sexe [1]. Le gène en cause, celui de la chaîne hépatique, est appelé *PHKA2* (*PHKA1* est le gène de la chaîne musculaire). Cette glycogénose est dénommée XLG1 (glycogénose hépatique liée à l'X type 1) ; les auteurs ont étudié douze malades ; faute de biopsies hépatiques et de cultures cellulaires, ils ont utilisé l'ADN génomique amplifié, et séquencé onze exons consécutifs, représentant environ 30 % de la partie codante. Ils ont observé quatre mutations ponctuelles, car aucun remaniement de l'ADN n'avait été observé en *Southern blot*.

Trois de ces mutations aboutissaient à des codons de terminaison et à la synthèse d'une protéine tronquée. La dernière touche un site d'épissage, et provoque l'ablation d'un exon de 34 acides aminés. Ces expériences semblent prouver que la glycogénose par déficit en phosphorylase kinase hépatique est liée à une anomalie du gène *PHKA2*. Le fait que seulement quatre malades sur douze aient pu être identifiés n'est pas surprenant puisque la connaissance de la séquence de l'ADNc n'est pas encore complète et que seuls 30 % ont été analysés. Il est encore à noter que chacune des mutations n'a été observée que dans une famille, ce qui les fait considérer comme des mutations « privées ». Cette glycogénose hépatique est actuellement la seule à être bien connue ; on ignore encore les anomalies des autres déficits en phosphorylase kinase humaine ; en particulier, les rares formes musculaires correspondant au déficit de la souris n'ont pas été analysées.

[1. Hendrickx J, *et al. Hum Mol Genet* 1995 ; 4 : 77-83.]

■■■ **Des mutations de la céruloplasmine sont cause de syndromes d'hémossidérose.** On connaît plusieurs maladies associées à des troubles du métabolisme du cuivre. Deux d'entre elles ont vu leur lésion moléculaire élucidée récemment ; elles ont été décrites dans *médecine/sciences*, en 1993 pour la maladie de Menkes [1] et en 1994 pour la maladie de Wilson [2]. Toutes deux sont dues à des lésions de gènes codant pour des ATPases transportant du cuivre. Elles retiennent sur la concentration d'une protéine spécifique appelée céruloplasmine, ou son pouvoir de lier le cuivre ; elle est de couleur bleue, synthétisée essentiellement dans le foie, et possède une activité d'oxydase vis-à-vis du fer ferreux et d'amines aromatiques. L'ADNc de

la céruloplasmine humaine a été cloné il y a près de dix ans [3, 4]. Un déficit primaire apparent en céruloplasmine a été reconnu dans trois familles. Elles ont permis de localiser le gène du déficit en 3q25 [5], ce qui est le *locus* du gène codant pour la protéine. Un groupe japonais [6] a entrepris d'étudier le gène et la protéine dans une de ces familles. Elle comprenait une fratrie de trois malades, nés de parents consanguins. Les signes principaux, apparus vers 40 ans, étaient une ataxie cérébelleuse avec mouvements choréo-athétosiques, diabète, chute du cuivre et de la céruloplasmine sériques, élévation de la ferritine. Le sujet le plus gravement atteint mourut à 60 ans dans un état de démence. L'autopsie montra des dépôts importants de fer mais non de cuivre ; la céruloplasmine était presque indétectable mais son message seulement modérément diminué. L'étude de l'ADN ne montra pas de remaniement majeur, mais l'ADNc présentait une délétion de 5 bases aux nucléotides 3019-23, à l'état homozygote, entraînant un décalage suivi de terminaison prématurée. Pour élucider l'origine de la délétion, l'ADN génomique de la région fut amplifié. On trouva seulement une transition G \rightarrow A à un site accepteur, abolissant un site d'épissage AG ; le site le plus proche servant d'accepteur enlevait 5 nucléotides de l'exon suivant. Cette mutation créant un site de coupure pour l'enzyme DraI, on a pu explorer l'ensemble de la famille. Trois sujets de cette fratrie de huit étaient hétérozygotes. Toutefois, une sœur de 63 ans, diabétique et dont la céruloplasmine était aussi basse que celle des frères atteints, n'avait pas de signes neurologiques bien qu'homozygote. L'absence de céruloplasmine provoque une anomalie du stockage du fer et non du cuivre. Les dépôts de fer sont retrouvés dans tous les organes et notamment le système nerveux. Le mécanisme le plus probable des lésions provient de l'impossibilité pour le fer ferreux de s'oxyder en forme ferrique, seule

■■■ BRÈVES ■■■

capable de fixer le fer sur l'apoferritine pour la transformer en transferrine. Sur le plan moléculaire, la protéine tronquée est probablement rapidement dégradée, bien que sa longueur (990 acides aminés) ne soit que peu inférieure à la normale de 1046. Il sera intéressant de voir si les deux autres familles connues ont ou non la même lésion moléculaire. Un autre cas japonais [7] montrait une insertion de cinq bases, celle-ci présente dans l'ADN au niveau de l'acide aminé 410, aboutissant également à une terminaison prématurée.

- [1. Chelly J. *médecine/sciences* 1993; 9 : 316-8.]
- [2. Chelly J. *médecine/sciences* 1994; 10 : 325-8.]
- [3. Koschinsky ML, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 5086-90.]
- [4. Yong F, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 3257-61.]
- [5. Logan JI, et al. *Quart J Med* 1994; 87: 663-70.]
- [6. Yoshida K, et al. *Nature Genet* 1995; 9: 267-72.]
- [7. Harris ZL, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 2539-43.]

■■■ **Un nouveau gène du MODY (maturity-onset diabetes of the young) est localisé sur le chromosome 12q.** Le diabète de type MODY est une forme familiale de diabète non

insulinodépendant (DNID) à transmission autosomique dominante et à début précoce avant l'âge de 25 ans. Son hétérogénéité clinique reflète une hétérogénéité génétique maintenant reconnue: des mutations dans 10 des 12 exons du gène de la glucokinase (*GCK*) sont responsables d'une hyperglycémie chronique dans plus de 50% des familles MODY étudiées (*m/s n° 3, vol. 8, p. 297, n° 6, vol. 8, p. 600*) [1]; un locus sur le chromosome 20q est lié au MODY dans une seule famille d'origine germanique vivant aux États-Unis [2]. Le gène responsable est en cours d'identification par l'équipe de GI Bell à Chicago. Cependant, dans environ 50% des cas, les déterminants génétiques sont inconnus. Dans le but d'identifier un troisième gène de susceptibilité dans les familles MODY françaises non liées au gène *GCK* et aux marqueurs 20q, deux approches ont été parallèlement utilisées par analyse de liaison génétique: 12 gènes candidats impliqués dans l'insulino-sécrétion, l'action de l'insuline et la régulation du métabolisme du glucose ont été exclus; une étude systématique du génome par marqueurs microsatellites hautement informatifs a été entreprise. Quarante-sept marqueurs ont été analysés et ont conduit à l'exclusion de 78% du génome. Cette stratégie de cartographie d'exclusion vient de montrer une liaison génétique entre le

diabète de type MODY et un locus sur le bras long du chromosome 12 (en 12q22-qter) dans un intervalle de 7 cM [3]. L'étude de douze familles a fourni un *lod score* maximal de 3,11 pour θ (max) = 0,16 au locus D12S76 (*m/s n° 12, vol. 9, p. 1418*). Il existe là encore une hétérogénéité génétique, et ces douze familles se répartissent en deux groupes avec une estimation de 55% de familles liées et un *lod score* sous l'hypothèse d'hétérogénéité égal à 4,27. Cette nouvelle localisation génétique est, par ailleurs, confirmée dans des familles MODY suisses, anglaises, finlandaises et américaines (résultats non publiés). Les patients MODY, tous porteurs de l'haplotype de susceptibilité, présentent un diabète sévère qui requiert parfois un traitement par l'insuline: une hyperglycémie majeure avec un défaut sévère de la sécrétion de l'insuline suggère que le gène en cause gouverne probablement une étape importante de la fonction de la cellule β pancréatique. La stratégie de clonage positionnel est maintenant adoptée pour se rapprocher du gène et finalement l'identifier.

- [1. Froguel P, et al. *N Engl J Med* 1993; 328: 697-702.]
- [2. Bell GI, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 1484-8.]
- [3. Vaxillaire M, et al. *Nature Genet* 1995 (sous presse).]

PRIX INTERNATIONAL DE LA FONDATION FYSSSEN

Le **prix international de la Fondation Fyssen 1994** a été remis le 14 avril à Lila R. Gleitman, co-directrice de l'Institut pour la recherche en Sciences Cognitives et professeur de psychologie à l'Université de Pennsylvanie, pour ses travaux fondamentaux sur les processus d'acquisition du langage chez l'enfant. Sa grande originalité fut de montrer que l'enfant maîtrise naturellement les règles syntaxiques. Ses modèles les plus spectaculaires ont été les enfants sourds et aveugles: même chez les enfants sourds profonds, une structure syntaxique et sémantique se met en place, leur permettant d'inventer spontanément un langage des signes. Ce sont les cadres syntaxiques qui serviraient de guide à l'apprentissage sémantique et non l'inverse comme on l'a cru longtemps.