

# **Une nouvelle arylsulfatase à l'origine de la chondrodysplasie ponctuée récessive liée au chromosome X et peut-être d'une embryopathie médicamenteuse**

La région terminale du bras court du chromosome X humain, région Xp22.3, s'étend sur environ 10 mégabases et se divise en deux sous-régions : la région pseudoautosomique, la plus télomérique, strictement identique sur les chromosomes X et Y, et la région X-spécifique immédiatement adjacente. La région pseudoautosomique s'étend sur 2,6 mégabases. Elle présente une intense activité de recombinaison en méiose mâle, caractérisée par l'existence d'un *crossing-over* obligatoire [1]. La région X-spécifique adjacente participe à l'appariement méiotique des chromosomes X et Y, mais elle est exclue du processus normal de recombinaison entre ces chromosomes. Les gènes situés dans la partie X-spécifique de la région Xp22.3, comme ceux de la région pseudoautosomique, échappent au phénomène d'inactivation au hasard d'un des deux chromosomes X dans les cellules somatiques des femmes. Toutefois, pour certains d'entre eux, tel le gène de l'arylsulfatase C (*ARSC*) (ou stéroïde sulfatase), on observe une inactivation partielle de l'allèle situé sur le chromosome X inactif. Cette propriété est sans doute liée à l'évolution récente de cette région chez les primates ; les deux sous-régions humaines actuelles faisaient vraisemblablement partie d'une région pseudoautosomique ancestrale beaucoup plus étendue. Au cours de l'évolution chez les primates, le gène *SRY* [2] qui détermine le sexe masculin aurait occupé une position de plus en plus télomérique sur le chromosome Y, entraînant la réduction progressive de la taille de la région pseudoautosomique.

Depuis une dizaine d'années, la région Xp22.3 est l'objet de nombreuses recherches (figure 1). En

effet, outre les caractéristiques susmentionnées, elle est impliquée dans les échanges chromosomiques anormaux à l'origine de la masculinité XX [3]. Elle est également souvent le siège de délétions terminales ou interstitielles. L'analyse cytogénétique puis moléculaire de ces remaniements chromosomiques a permis de localiser les gènes situés dans la région, responsables de maladies. Ainsi ont été ordonnés, à partir du télomère, les gènes responsables des anomalies suivantes : petite taille,

chondrodysplasie ponctuée, retard mental, ichthyose et syndrome de Kallmann (*m/s* n° 5, vol. 4, p. 321) [4]. Ces délétions ont largement facilité le clonage du gène *Kallmann* en 1991 (*m/s* n° 9, vol. 7, p. 980) [5, 6] ainsi que l'isolement très récent du gène de la chondrodysplasie ponctuée [7]. La chondrodysplasie ponctuée (ou maladie des épiphyses ponctuées) désigne un groupe de dysplasies du squelette caractérisées par des dépôts anormaux de calcium dans les régions où s'effectue l'ossification enchondra-

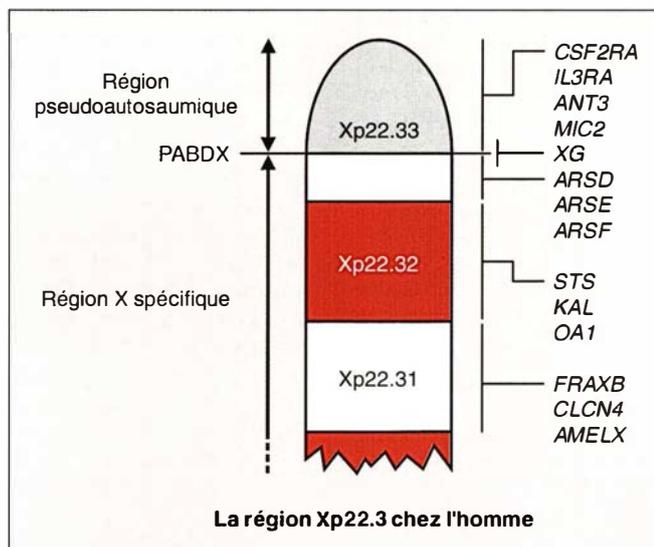


Figure 1. **La région xp22.3 chez l'homme.** CSF2RA : gène codant pour la chaîne  $\alpha$  du récepteur du CSF2 (ou GM-CSF, granulocyte-macrophage colony stimulating factor). IL3RA : gène codant pour la chaîne  $\alpha$  du récepteur de l'interleukine-3. ANT3 : gène codant pour l'ATP/ADP translocase. MIC2 : gène codant pour un antigène de surface. XG : gène codant pour un marqueur de groupe sanguin. ARSD, E, F : gènes codant pour les arylsulfatases D, E, et F. STS : gène codant pour la stéroïde sulfatase (arylsulfatase C). KAL : gène impliqué dans la maladie de Kallmann. OA1 : gène impliqué dans l'albinisme oculaire. FRAXB : site fragile B. CLCN 4 : gène codant pour le canal chlorure 4. AMELX : gène codant pour l'amélogénine. PABDX : charnière entre région pseudoautosomique et région spécifique du chromosome X.

le. Ils se traduisent radiologiquement par des opacités « en pointillés » sur les épiphyses. Ces calcifications tendent à disparaître dans les premières années de la vie, avec le développement des os. Les chondrodysplasies sont cliniquement et génétiquement hétérogènes. Certaines sont très sévères (chondrodysplasies de type rhizomélique ou de type Conradi-Hünermann). La forme récessive liée à la région Xp22.3, dite brachytéléphalangique (CPDX; MIM302950), est peu fréquente et, en règle générale, peu sévère. Elle n'atteint que les garçons et se manifeste par une dysmorphie faciale (hypoplasie nasale et dépression de la racine du nez), un retard de croissance modéré et une hypoplasie de la dernière phalange des doigts, très typique. Ces signes s'estompent quand l'enfant grandit, à l'exception de la brièveté de la dernière phalange [8]. L'analyse de délétions de la région Xp22.3 avait conduit à localiser le gène *CPDX* dans un intervalle d'environ 3 mégabases ; l'obtention d'une carte de cette région comportant une forte densité de marqueurs [9] a permis de réduire la taille de l'intervalle de localisation à 600 kb. Cette analyse a, par ailleurs, révélé la pénétrance variable

de la maladie, puisqu'une perte de cette région chromosomique est parfois asymptomatique. Par la technique de capture d'exons, cinq exons candidats ont été identifiés dans cet intervalle, qui ont permis d'isoler plusieurs ADNc. Ces ADNc codent pour trois protéines fortement analogues des sulfatases humaines déjà connues, ARSA, ARSB, ARSC. Ces trois nouveaux gènes (*ARSD*, *ARSE*, *ARSF*), ont la même orientation sur le chromosome X, et sont situés à moins de 150 kb de la charnière de la région pseudoautosomique (ils sont distants d'environ 5 mégabases du gène *ARSC*). Trois autres *loci* immédiatement distaux et très analogues entre eux ont une disposition similaire; il s'agit des *loci* pseudoautosomiques *MIC2*, *MIC2R* et du *locus PABDX*, qui chevauche la charnière de la région pseudoautosomique du chromosome X [10]. De même, au centre de la région pseudoautosomique, plusieurs gènes codant pour des chaînes  $\alpha$  de récepteurs des cytokines sont voisins [11]. Ces groupes de gènes sont vraisemblablement apparus à la suite de *crossing-over* inégaux au sein de la région pseudoautosomique ancestrale. Les gènes *ARSD* et *ARSE* s'expriment essentiellement dans la peau, le pan-

créas et le foie ; tous deux sont insensibles à l'inactivation du chromosome X. Des mutations ont été recherchées dans ces deux gènes, chez une trentaine de patients. Chez cinq d'entre eux, des mutations ponctuelles ont été mises en évidence. Toutes sont des mutations faux-sens situées dans le gène *ARSE*. Ces mutations sont considérées comme responsables de la chondrodysplasie ponctuée car aucune n'a été retrouvée chez plus de cent individus sains. En outre, l'une de ces mutations porte sur un acide aminé conservé dans toutes les arylsulfatases (y compris celles d'*E. coli*) et la substitution observée est la même que celle décrite dans l'*ARSB* chez certains patients atteints de mucopolysaccharidose de type VI [12]. Le pH maximal auquel s'exerce l'activité de l'arylsulfatase E indique que cette enzyme n'est vraisemblablement pas lysosomiale. Ce travail enrichit la liste des anomalies du développement cartilagineux et osseux liées au déficit d'une enzyme impliquée dans le métabolisme des sulfates (*Tableau I*). Ainsi, un transporteur de sulfates nouvellement cloné a été reconnu responsable de la dysplasie diastrophique (DTD; MIM 222600) [13] et un déficit de diverses

Tableau I  
ENZYMOPATHIES DU MÉTABOLISME DES SULFATES

Maladie	Enzyme défectueuse	Nom du gène	Localisation du gène
Chondrodysplasie ponctuée Icthyose liée à l'X	Arylsulfatase E Arylsulfatase C (stéroïde sulfatase)	<i>ARSE</i> <i>STS</i>	Xp22-32 Xp22-32
Mucopolysaccharidose de type VI (syndrome de Maroteaux-Lamy)	Arylsulfatase B	<i>ARSB</i>	5q11-13
Mucopolysaccharidose de type II (maladie de Hunter)	Sulfoïduronate-sulfatase	<i>IDS</i>	Xq27
Mucopolysaccharidose de type III (maladie de San Filippo) sous-type A sous-type D	Héparane sulfate-sulfatase N-acétylglucosamine-6-sulfate- sulfatase	?	?
Mucopolysaccharidose de type IV A (maladie de Morquio)	N-acétylglucosamine-6-sulfate- sulfatase	<i>GALNS</i>	16q24
Dysplasie diastrophique	Transporteur de sulfate	<i>DTDST</i>	5q3
Leucodystrophie métachromatique	Arylsulfatase A	<i>ARSA</i>	?
Déficit multiple en phosphatases	Toutes les sulfatases	?	?

sulfatases est à l'origine de plusieurs mucopolysaccharidoses. La mucopolysaccharidose de type II (maladie de Hunter) est due à un déficit en sulfoïduronate-sulfatase (*m/s n° 1, vol. 2, p. 53*), la mucopolysaccharidose de type III (maladie de San Filippo) à des déficits en héparane-sulfatase pour le sous-type A et en N-acétylglucosamine-6-sulfate sulfatase pour le sous-type D, la mucopolysaccharidose de type IVA (maladie de Morquio) à un déficit en N-acétyl-galactosamine-6-sulfate sulfatase et, comme susmentionné, la mucopolysaccharidose de type VI (syndrome de Maroteaux-Lamy), à celui de l'arylsulfatase B. Enfin certains patients sont atteints d'un déficit multiple en sulfatases ; le gène responsable de cette maladie n'a pas encore été identifié. Ces anomalies s'expliquent sans doute par l'abondance dans la matrice extracellulaire cartilagineuse et osseuse de protéoglycannes à chaînes chondroïtine-sulfate et kératane-sulfate.

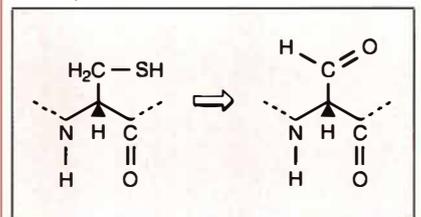
Deux anomalies du développement se traduisent par des tableaux cliniques très voisins de celui de la chondrodysplasie ponctuée récessive : la déficience en vitamine K époxide réductase, maladie autosomique récessive très rare, et l'embryopathie consécutive à l'administration d'un anticoagulant, la warfarine, entre la 6<sup>e</sup> et la 9<sup>e</sup> semaine de gestation. Il était donc intéressant de rechercher une éventuelle action directe de ce dérivé coumarinique sur l'activité de l'arylsulfatase E. Or on observe justement une inhibition complète de l'activité de cette enzyme en présence de warfarine. Il est donc tentant d'attribuer l'action tératogène de ce composé à la perte d'activité de l'arylsulfatase E. Toutefois, compte tenu des doses élevées de warfarine nécessaires pour obtenir une inhibition de l'enzyme *in vitro*, la signification physiologique de cet effet reste incertaine. On peut, par ailleurs, envisager un autre rôle pour cet anticoagulant, qui prendrait en compte son effet inhibiteur sur l'activité de la vitamine K réductase ainsi que les modifications post-traductionnelles induites par la vitamine K sur l'une des protéines de la matrice osseuse, l'ostéocalcine.

C.P.

1. Rouyer F, Simmler MC, Johnsson C, Vergnaud G, Cooke H, Weissenbach J. A gradient of sex linkage in the pseudoautosomal region of the human sex chromosomes. *Nature* 1986 ; 319 : 291-5.
2. Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, Hawkins JR, Griffiths BL, Smith MJ, Foster JW, Frischauf AM, Lovell-Badge R, Goodfellow PN. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature* 1990 ; 346 : 240-4.
3. Weil D, Wang I, Dietrich A, Poustka A, Weissenbach J, Petit C. Highly homologous loci on the X and Y chromosomes are hot spots for ectopic recombination resulting in XX maleness. *Nature Genet* 1994 ; 7 : 414-9.
4. Ballabio A, Andria G. Deletions and translocations involving the distal short arm of the human X chromosome : review and hypotheses. *Hum Mol Genet* 1992 ; 1 : 221-7.
5. Legouis R, Hardelin JP, Leveilliers J, Claverie JM, Compain S, Wunderle V, Millasseau P, Le Paslier D, Cohen D, Caterina D, Bougueleret L, Delemarre-Van de Waal H, Lutfalla G, Weissenbach J, Petit C. The candidate gene for the X-linked Kallmann syndrome encodes a protein related to adhesion molecules. *Cell* 1991 ; 67 : 423-35.
6. Franco B, Guioli S, Pragliola A, Incerti B, Baroni B, Tonlorenzi R, Carozzo R, Maestrini E, Pieretti M, Taillon-Miller P, Brown CJ, Willard HF, Lawrence C, Persico MG, Camerino G, Ballabio A. A gene deleted in Kallmann's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules. *Nature* 1991 ; 353 : 529-36.
7. Franco B, Meroni G, Parenti G, Leveilliers J, Bernard L, Gebbia M, Cox I, Maroteaux P, Sheffield L, Rappold GA, Andria G, Petit C, Ballabio A. A cluster of sulfatase genes on Xp22.3 : mutations in chondrodysplasia punctata (CDPX) and implications for warfarin embryopathy. *Cell* 1995 ; 81 : 15-25.
8. Maroteaux P. *Les maladies osseuses de l'enfant*. Paris : Flammarion 3<sup>e</sup> éd, 1995 : 57-64.
9. Wang I, Franco B, Ferrero GB, Chinault AC, Weissenbach J, Chumakov I, Le Paslier D, Leveilliers J, Klink A, Rappold GA, Ballabio A, Petit C. High density physical mapping of a 3-Mb region in Xp22.3 and refined localization of the gene for X-linked recessive chondrodysplasia punctata (CDPX1). *Genomics* 1995 ; 26 : 229-38.
10. Smith MJ, Goodfellow PN. MIC2R: a transcribed MIC2-related sequence associated with a CpG island in the human pseudoautosomal region. *Hum Mol Genet* 1994 ; 3 : 1575-82.
11. Kremer E, Baker E, D'Andrea RJ, Slim R, Phillips H, Moretti PAB, Lopez AF, Petit C, Vadas MA, Sutherland GR, Goodall GJ. A cytokine receptor gene cluster in the X-Y pseudoautosomal region? *Blood* 1993 ; 82 : 22-8.
12. Wicker G, Prill V, Brooks D, Gibson G, Hopwood J, von Figura K, Peters C. Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *J Biol Chem* 1991 ; 266 : 21386-91.
13. Hästbacka J, de la Chapelle A, Mahtani MM, Clines G, Reeve-Daly MP, Daly M, Hamilton BA, Kusumi K, Trivedi B, Weaver A, Coloma A, Lovett M, Buckler A, Kaitila I, Lander ES. The diastrophic dysplasia gene encodes a novel sulfate transporter: positional cloning by fine-structure linkage disequilibrium mapping. *Cell* 1994 ; 78 : 1073-87.

## BRÈVES

■ ■ ■ L'absence d'un nouveau type de modification post-traductionnelle d'un acide aminé pourrait être la cause du déficit multiple en sulfatases. Il existe, dans l'organisme, neuf sulfatases jouant un rôle important dans le métabolisme des glycolipides, des glycosaminoglycans et des hydroxystéroïdes. Huit de ces enzymes sont lysosomiales et une, la stéroïde sulfatase, est microsomale. Les déficits spécifiques de chacune de ces enzymes ont été décrits (*m/s n° 10, vol. 11, p. 1492*). L'équipe de Kurt von Figura (Münster, Allemagne) [1] vient maintenant de caractériser la lésion qui est probablement à l'origine d'une maladie autosomique rare dans laquelle les neuf activités de sulfatases sont déficientes. Dans toutes les sulfatases, la séquence du gène laisse prédire la présence d'une cystéine conservée correspondant à la position 69 de l'arylsulfatase A. Cependant, dans les enzymes, cet acide aminé est modifié et est, en réalité, transformé en acide 2-amino-3-oxopropionique. Le mécanisme de la transformation de la cystéine en ce nouveau composé n'est pas connu. La transformation chimique aboutit à la perte du groupement SH de la cystéine et à son remplacement par un groupe aldéhyde :



Les enzymes de malades atteints de déficience multiple en sulfatases possèdent une cystéine non modifiée. La base moléculaire de la maladie semble donc liée à l'absence de transformation des cystéines 69 en acide 2-amino-3-oxopropionique. Reste maintenant à comprendre le rôle de ce résidu modifié dans l'activité sulfatasique et le mécanisme enzymatique responsable de cette transformation, mécanisme dont le déficit pourrait être la lésion moléculaire de la maladie.

[1. Schmidt B, *et al.* *Cell* 1995 ; 82 : 271-8.]

■■■ **Progestérone : du stéroïde sexuel à la neurohormone.**

La biosynthèse de la progestérone n'est pas l'apanage des seules cellules endocrines responsables de la sécrétion des hormones stéroïdes. Une étude menée dans l'U.413 de l'Inserm, dirigée par H. Vaudry, a montré la présence de la 3 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase (3 $\beta$ -HSD), enzyme responsable de la synthèse de la progestérone, dans une population de neurones hypothalamiques du cerveau de grenouille [1]. Il s'agit bien d'une forme active de l'enzyme puisque des tranches de tissu hypothalamique peuvent assurer la conversion de la prégnénolone en progestérone. Des chercheurs de l'U.33 de l'Inserm, dirigée par E.E. Beaulieu, viennent maintenant de démontrer que la progestérone est synthétisée aussi dans les cellules de Schwann des nerfs périphériques : (1) des quantités importantes de progestérone sont présentes dans le nerf sciatique, même chez les animaux castrés et surrénalectomisés ; (2) la présence de l'enzyme 3 $\beta$ -HSD a été mise en évidence par immunocytochimie dans des cellules de Schwann en culture ; (3) ces mêmes cellules sont capables de convertir la prégnénolone en progestérone [2]. La progestérone étant fréquemment nécessaire à la survie des cellules nerveuses en culture, ces chercheurs ont émis l'hypothèse qu'elle pourrait jouer un rôle dans les processus de myélinisation. Après cryolésion, les axones du nerf sciatique peuvent facilement régénérer ; cette régénération s'accompagne d'une augmentation de la concentration de progestérone dans le nerf, sans modification des concentrations plasmatiques. Le rôle physiologique de la progestérone dans les processus de remyélinisation a été démontré en bloquant la biosynthèse du stéroïde par le trilostane, un inhibiteur spécifique de la 3 $\beta$ -HSD, et en bloquant la liaison de la progestérone à ses récepteurs par le RU 486. Par ailleurs, l'administration de progestérone ou de son précurseur, la prégnénolone, augmente le nombre

de feuillettes de myéline autour des axones lésés. L'effet de la progestérone sur la myélinisation n'est pas limité au seul nerf sciatique puisque des effets similaires ont été observés sur les neurones de la racine dorsale de la moelle épinière en culture. La relation entre les taux de progestérone dans le tissu nerveux et la formation de myéline est également illustrée chez la souris *trembler* qui présente à la fois une forte hypomyélinisation et un déficit sévère en prégnénolone dans les nerfs sciatiques (*m/s* n°5, vol. 8, p. 504). L'ensemble de ces résultats confirme que la progestérone n'est pas seulement un stéroïde sexuel, mais qu'elle joue probablement le rôle de neurohormone à la fois dans le cerveau et dans le système nerveux périphérique. L'effet de la progestérone sur la myélinisation pourrait conduire à de nouvelles applications thérapeutiques dans les maladies démyélinisantes.

[1. Mensah-Nyagan AG, et al. *J Neurosci* 1994 ; 14 : 7306-18.]

[2. Koenig HL, et al. *Science* 1995 ; 268 : 1500-3.]

■■■ **L'énurésie nocturne, qui préoccupait déjà les Égyptiens puisqu'on la retrouve mentionnée dans le papyrus d'Ebers, serait-elle génétique ?**

Elle afflige environ 10 % des enfants de plus de 7 ans et les nombreux remèdes proposés au cours des siècles attestent de la gêne causée par ce handicap. On en distingue deux types : l'énurésie nocturne primaire (PEN1), où trois émissions d'urines au moins surviennent chaque nuit, et l'énurésie secondaire, dans laquelle les émissions nocturnes réapparaissent après une période de continence d'au moins six mois. A la différence des sujets normaux, les enfants énurétiques ont une production d'urines qui ne diminue pas pendant la nuit, en raison de l'absence d'augmentation de l'hormone anti-diurétique (ARVP) pendant cette période du nyctémère [1]. Alors

que la plupart des énurésies secondaires sont sporadiques et souvent liées à des problèmes psycho-affectifs, beaucoup de PEN1 sont familiales et l'analyse des arbres généalogiques conduit à penser qu'elle se transmet souvent sur un mode autosomique dominant [2]. Une équipe danoise a sélectionné onze familles répondant à ce mode et effectué une analyse de ségrégation pour tenter de trouver une localisation génétique en utilisant 300 marqueurs [3]. Pour cinq parmi ces onze familles, une liaison avec la région 13q13-q14.2 a été trouvée, avec un *lod score* de 5,25, entre les marqueurs 13S263 et 13S291 pour l'hypothétique gène *ENUR1*. Les deux gènes codant pour des récepteurs qui auraient pu être des candidats – *HTR2* (récepteur 5-HT2 de la sérotonine) et *EDNRB* (récepteur de l'endothéline) – sont beaucoup plus distaux sur le chromosome 13. Quant au gène codant pour la vasopressine ou hormone anti-diurétique (ARVP), on sait déjà qu'il est situé sur le chromosome 20 en 20p13 [4]. Le mécanisme de la miction étant loin d'avoir livré tous ses secrets, toute recherche sur les gènes intervenant dans l'énurésie mérite d'être poursuivie.

[1. Rittig S, et al. *Am J Physiol* 1989 ; 25 : 664-71.]

[2. Bakwin H. In : Kolvin I, et al., eds. *Bladder control and enuresis*. London : Williams Heinema, 1973.]

[3. Eiberg H, et al. *Nature Genet* 1995 ; 10 : 354-6.]

[4. Rettig WJ, et al. *Somat Cell Mol Genet* 1987 ; 11 : 189-95.]

■■■ **Les microsatellites ont-ils tendance à s'allonger au cours de l'évolution ?**

On connaît l'utilité des microsatellites en médecine légale et leur intérêt dans l'élaboration de la carte génétique humaine depuis que l'équipe de Généthon a réussi à baliser le génome avec ces marqueurs multialléliques constitués de répétition en tandem [1]. On sait, par ailleurs, que certaines maladies

génétiques sont dues à l'expansion de séquences répétées qui s'amplifient de génération en génération [2], expliquant le phénomène clinique d'anticipation, c'est-à-dire l'apparition plus précoce des premiers signes et/ou l'aggravation des symptômes. Il était donc légitime de s'interroger sur la manière dont les microsatellites, et les séquences de trinuécléotides à l'origine de ces maladies, ont évolué au cours du temps. Pour pouvoir l'étudier, l'équipe de Ferguson-Smith (Cambridge, G.B.) [3] a choisi 44 séquences répétées (microsatellites, ADNc, et répétitions de trinuécléotides) réparties sur différents autosomes et sur le chromosome X, afin de comparer la taille des allèles chez l'homme et chez quelques primates (chimpanzé, gorille, orang-outan, babouins, macaques). L'analyse des résultats, obtenus après amplification par PCR suivie d'une séparation en gel d'acrylamide dénaturant, montre que la distribution de la taille des allèles est significativement plus grande dans les génomes humains. Étant donné que ces microsatellites ont été sélectionnés pour leur polymorphisme, un biais de sélection pourrait-il expliquer cette différence ? Il ne semble pas puisqu'un polymorphisme équivalent est retrouvé chez les primates. Parmi les nombreuses hypothèses possibles, celle d'un processus mutational favorisant l'allongement, et qui serait plus rapide chez les humains, est proposée. Les hommes procréant plus tardivement que les primates, un effet de l'âge paternel pourrait être invoqué, d'autant plus que, dans les familles du CEPH, on aurait observé un excès significatif de mutations d'origine paternelle [4]. Un effet de taille de la population pourrait aussi intervenir : si l'on admet que l'instabilité serait plus grande lorsque les deux allèles sont différents, la fréquence des hétérozygotes dans les populations humaines, nettement plus importante que dans les groupes de chimpanzés par exemple, jouerait en faveur d'une évolution plus rapide. Dans ce

même ordre d'idées, il est intéressant de noter que les rats, dont la population a vraisemblablement évolué de façon analogue à celle des humains, ont eux aussi des microsatellites assez longs [5].

- [1. Weissenbach J. *médecine/sciences* 1993; 9: 84-5.]
- [2. Dreyfus JC. *médecine/sciences* 1992; 8: 883-4.]
- [3. Rubinstein DC, et al. *Nature Genet* 1995; 10: 337-43.]
- [4. Weber J, Wong C. *Hum Mol Genet* 1993; 8: 1123-8.]
- [5. Beckmann JS, Weber JL. *Genomics* 1992; 12: 627-31.]

■■■ **Transgénèse dans l'hypertension artérielle.** Smithies, Maeda *et al.* (Chapel Hill, NC, USA) ont mené de remarquables études de mutagenèse ciblée chez la souris, en utilisant surtout les gènes codant pour les éléments du système rénine-angiotensine [1]. Tout d'abord, à partir des observations cliniques faites par Jeunemaître *et al.* (*m/s n° 9, vol. 8, p. 992*), ils ont fait naître des animaux ayant des concentrations plasmatiques différentes d'angiotensinogène (de 0% à 145% de la concentration normale ; les concentrations élevées sont obtenues par duplication du gène, soit quatre copies). On observe une augmentation progressive de la pression artérielle proportionnelle au nombre de copies du gène. Les animaux hétérozygotes qui n'ont qu'une seule copie du gène ont un taux plasmatique de 35 % seulement de la normale, alors qu'on s'attendrait à une valeur de 50 %. Cela s'explique par une augmentation de la libération rénale de rénine (qui consomme l'angiotensinogène et engendre de l'angiotensine II) [2]. L'inactivation du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine influence également la pression artérielle : les souris hétérozygotes ont un taux sérique abaissé de cette enzyme mais la pression artérielle ne diminue que chez les mâles. L'inactivation des deux

copies chez le mâle (homozygote) affecte la fertilité mais cela n'est pas observé chez la femelle [3]. Des souris hétérozygotes ayant subi une inactivation du gène codant pour le récepteur AT1 de l'angiotensine II ont une pression artérielle abaissée, quel que soit le sexe [4]. Fait intéressant, les animaux homozygotes chez lesquels les deux copies du gène de l'angiotensinogène ou de l'enzyme de conversion ont été inactivées ont développé une atrophie du cortex rénal et un épaississement des parois des petites artères intrarénales, alors que les souris dépourvues de récepteurs AT1 survivent normalement et ne développent pas de telles lésions [1].

- [1. Smithies O, Maeda N. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 5266-72.]
- [2. Kim HS, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 2735-9.]
- [3. Krege JH, et al. *Nature* 1995 ; 375 : 146-8.]
- [4. Ito M, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 3521-5.]

■■■ **La mutation d'un coactivateur de la réponse transcriptionnelle à l'AMPC serait responsable d'un syndrome héréditaire de retard mental.** Le syndrome de Rubinstein-Taybi est caractérisé par des anomalies faciales, des pouces épais, des orteils épais et grands, un retard mental sévère et une susceptibilité au cancer. Chez de nombreux malades atteints de cette affection, on trouve des remaniements chromosomiques intéressant la région p13.3 du chromosome 16. Par des techniques de clonage positionnel, Petrij *et al.*, d'Amsterdam (Pays-Bas), ont réussi à réduire la zone potentiellement impliquée à 150 kilobases [1]. Le criblage d'une banque d'ADNc de cerveau humain avec une sonde dérivée de cette région a permis d'isoler un clone partiel d'ADNc, lui-même utilisé comme sonde pour obtenir la séquence complète. L'ADNc identifié code pour le facteur CBP (*CREB-binding protein*), un coactivateur interagissant avec le fac-

## ■■■ BRÈVES ■■■

teur transcriptionnel CREB dans l'activation transcriptionnelle par l'AMPC (*m/s n° 4, vol. 7, p. 506*). Chez trois malades atteints du syndrome de Rubinstein-Taybi, des anomalies du gène *CBP* ont été retrouvées : deux fois une mutation non-sens, et une fois une délétion. Ces anomalies étaient présentes à l'état hétérozygote, suggérant que, si la maladie est bien due aux anomalies du gène *CBP*, il s'agit d'une affection dominante par un mécanisme d'haplo-insuffisance, c'est-à-dire par le déficit hétérozygote en une activité biologique limitante. Ce mécanisme n'est pas de nature à étonner les biologistes moléculaires spécialistes de la transcription. En effet, les facteurs de transcription interviennent presque tous sous la forme de complexes multimoléculaires dont la composition exacte dépend de la concentration respective des différents partenaires. De ce fait, une diminution de 50 % de la concentration d'un facteur transcriptionnel peut entraîner, en principe, d'importantes modifications dans la nature des complexes de régulation transcriptionnelle. Cependant, tout n'est pas simple dans les explications physiopathologiques que l'on peut proposer pour expliquer la symptomatologie. En effet, chez la souris, l'absence totale de la protéine CREB n'entraîne pas d'anomalies du développement ni de retard mental. Il est suggéré que cette absence de phénotype est due à l'existence d'autres protéines partiellement redondantes comme, par exemple, les facteurs CREM [2]. En revanche, une relation entre le fonctionnement du système nerveux central et les voies de transmission des signaux dépendants de l'AMPC est déjà bien connue en ce qui concerne la mémoire, de nombreux mutants caractérisés par des troubles mnésiques chez la drosophile étant déficients en des systèmes impliqués dans la synthèse et la dégradation de l'AMPC ou la transmission des signaux dont il est un second messenger (*m/s n° 8, vol. 11, p. 1175*).

[1. Petrij F, *et al. Nature* 1995 ; 376 : 348-51.]  
[2. Sassone-Corsi P. *médecine/sciences* 1993 ; 9 : 1253-5.]

■■■ **Les antigènes Kidd et Colton sont démasqués !** Normalement, la paroi des globules rouges de mammifère possède une perméabilité à l'urée élevée qui assure un équilibre de concentration de cette molécule entre les milieux intra- et extracellulaire. Cette propriété pourrait être importante : elle permettrait de maintenir la stabilité osmotique des hématies lors de leur passage dans les régions médullaires du rein où la pression osmotique, quoique modeste chez l'homme (1200 mosmol/kg H<sub>2</sub>O), peut atteindre, chez certains rongeurs désertiques, plus de 5 000 mosmol/kg H<sub>2</sub>O, vingt fois la valeur plasmatisque. Chez certains individus, cependant, les globules rouges ont une perméabilité à l'urée réduite. A ce défaut est associée l'absence des antigènes du groupe sanguin Kidd qui, en revanche, ne s'accompagne d'aucun autre défaut de perméabilité, tant vis-à-vis de l'eau que des électrolytes. Le gène codant pour le transporteur de l'urée dans les érythrocytes de l'homme vient d'être cloné (*HUT 11*). Ce gène partage le même locus sur le chromosome 18 (q12-q21) que le gène codant pour l'antigène Kidd et des expériences croisées d'immunoprécipitation ont permis d'établir l'identité entre l'antigène Kidd et le transporteur, comme vient de le montrer une équipe de l'Institut national de transfusion sanguine [1], en collaboration avec des équipes de l'INSERM et du CEA. Cette caractérisation fait suite à celle effectuée par deux équipes américaines [2] qui ont montré que l'antigène du groupe sanguin « Colton » n'est autre que la protéine CHIP (*channel-forming integral protein*), un des membres de la famille des canaux hydriques (*m/s n° 3, vol. 9, p. 334*). Le défaut d'expression de l'antigène Colton, décrit jusqu'ici seulement dans quelques familles, s'accompagne de mutations du gène

*aquaporine-1* qui code pour la CHIP. Curieusement, les individus qui présentent un défaut d'expression de ces deux protéines, HUT 11 et CHIP, ne montrent apparemment aucun signe clinique majeur ; les auteurs se posent la question du rôle exact de ces transporteurs dans la membrane des globules rouges, où leur niveau d'expression est, au demeurant, très élevé.

[1. Olives B, *et al. J Biol Chem* 1995 ; 270 : 15607-10.]  
[2. Preston GM, *et al. Science* 1994 ; 265 : 1585-7.]

■■■ **Une mutation de l'ADN mitochondrial, facteur de risque de la maladie d'Alzheimer.** La maladie d'Alzheimer est due à la mort prématurée des neurones cérébraux cholinergiques. Les causes en sont multiples ; les maladies d'Alzheimer à déclenchement précoce ont été liées génétiquement à des loci sur les chromosomes 14 (*m/s n° 10, vol. 8, p. 1115*) et 21 (*m/s n° 3, vol. 7, p. 294*). Les maladies d'Alzheimer d'apparition tardive en sont distinctes génétiquement ; le facteur de risque le mieux connu est l'existence de l'allèle  $\epsilon 4$  de l'apolipoprotéine E (*m/s n° 10, vol. 9, p. 1142*). Il a été rapporté récemment qu'une mutation de l'ADN mitochondrial (ADNmt) en position 4336 était fréquente chez les malades présentant une maladie neurodégénérative, Alzheimer ou Parkinson [1]. Dans une étude cas-témoins comportant 72 malades et 480 témoins dont 296 étaient appariés aux malades pour l'âge, le sexe et l'origine ethnique, on a recherché cette mutation de l'ADNmt ; on l'a retrouvée chez six des malades (8 %), chez un des témoins appariés (0,34 %) et trois des témoins non appariés (0,63 %). La fréquence de la mutation est donc très augmentée chez les malades souffrant d'une maladie d'Alzheimer, et le risque de développer une maladie d'Alzheimer lorsqu'on est porteur de la mutation est multiplié par 26,8 [2]. Ces chiffres

sont à tempérer par les résultats d'une autre étude dans laquelle la mutation n'apparaît que chez 1,6 % des malades. Les témoins, cependant, gardent une fréquence de la mutation inchangée (0,3 %) ; le facteur de risque pour l'ensemble des cas recensés reste élevé, multiplié par 16. En outre, la proximité génétique des génomes mitochondriaux des malades porteurs de la mutation suggère un effet fondateur. Cela est cohérent avec le fait que la maladie d'Alzheimer en question est de déclenchement tardif. Il n'y a dans ce cas aucune sélection négative du gène qui ne s'exprime qu'après l'âge de procréer. Dernier élément à considérer : comment cette mutation de l'ADNmt peut-elle entraîner une maladie neurodégénérative ? Comme la majeure partie de l'ADNmt code pour des sous-unités du complexe NADH-déshydrogénase, la mutation 4336G (dont on ne sait pas dans quel gène elle tombe) pourrait diminuer l'activité de ce complexe enzymatique et empêcher ainsi la dismutation des radicaux libres mitochondriaux, précipitant l'apoptose des cellules nerveuses.

[1. Shoffner JM, *et al. Genomics* 1993 ; 17 : 171-84.]

[2. Hutchin T, Cortopassi G. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 6892-5.]

■■■ On cherchait depuis longtemps le gène capable de faire fusionner les segments de chromosome ; une équipe japonaise semble l'avoir trouvé et propose de le baptiser « transline ». Bien des modèles ont été proposés pour rendre compte des mécanismes des recombinaisons illégitimes dans les leucémies et les lymphomes. Nos lecteurs ont pu en suivre le développement dans nos colonnes (*m/s* n° 8, vol. 6, p. 820 ; n° 2, vol. 7, 188) [1]. Plus récemment, à propos de la translocation (14; 18) présente dans la plupart des lymphomes folliculaires, les séquences consensus de recombinaison V(D)J ou séquences 7-9, heptamère-nonamère, ainsi que les facteurs nucléaires ReHF-1 et

BCLF-2 liant d'autres séquences cibles ont été soigneusement décrits et discutés [2]. L'hypothèse de l'identité de ReHF-1 et de BCLF-1, qui reconnaît la séquence cible dans les lymphomes folliculaires, vient d'être confirmée par cette équipe japonaise ayant déjà trouvé ces deux facteurs [3-5]. L'analyse comparative des protéines BCLF-1 et ReHF-1 montre, après purification, qu'elles sont identiques et qu'elles ont les mêmes activités. Elles reconnaissent les séquences consensus aux points de cassure de la plupart des translocations illégitimes des leucémies et des lymphomes. Si cette protéine est vraiment à l'origine des fusions chromosomiques, elle mérite bien le nom de transline (translocation). Elle contiendrait cinq sites de phosphorylation par la protéine kinase C et aurait une conformation de type glissière de leucines. Bien que présente dans le cytoplasme de nombreuses lignées cellulaires analysées, sa localisation nucléaire est limitée aux cellules lymphoïdes. On pourrait donc supposer que le mécanisme de transport dans le noyau est spécifique de la lignée lymphoïde et en rapport avec la recombinaison des gènes *Ig* et *TRC* (*T cell receptor*). La transline pourrait peut-être, comme la protéine Rec A, jouer un rôle dans la réparation des lésions chromosomiques.

[1. Larsen C. *médecine/sciences* 1990 ; 6 : 344-51.]

[2. Larsen C, *et al. médecine/sciences* 1994 ; 10 : 1127-35.]

[3. Aoki K, *et al. Nature Genet* 1995 ; 10 : 167-74.]

[4. Kasai M, *et al. Int Immun* 1994 ; 6 : 1017-25.]

[5. Aoki K, *et al. Oncogene* 1994 ; 9 : 1109-15.]

■■■ Paludisme et G6PD en Afrique, l'évolution vers un équilibre. L'action sélective du paludisme à *P. falciparum* vis-à-vis du déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) est communément admise sur des bases épidémiologiques, malgré un manque de données expérimentales

confirmant la nature de cette protection. La question se pose de savoir si elle s'exerce vis-à-vis des hémizygotés de sexe masculin et/ou des hétérozygotés de sexe féminin. Les études faites au niveau phénotypique souffrent de l'imprécision des résultats dans ce deuxième groupe : s'ajoutant aux modifications de la durée de vie des globules rouges dues au paludisme, il y a aussi inactivation variable d'un cas à l'autre du chromosome X porteur de la mutation. Une enquête récente, fondée sur une étude génotypique, a été menée par un groupe anglais en collaboration avec les équipes locales du Kenya et de la Gambie [1]. Le variant G6PD A- est, de loin, le plus fréquent en Afrique subsaharienne ; il est le résultat d'une double mutation : la première, en position 376, différencie les allèles B et A (Africain), la deuxième, en position 202, entraîne le déficit de l'allèle A- (12 % d'activité enzymatique résiduelle). La fréquence de sujets déficients a été comparée chez les enfants présentant un paludisme grave potentiellement mortel, un paludisme bénin et dans une série témoin. Les résultats statistiques, obtenus sur de grandes séries, confirment de façon indubitable la protection des deux séries, hétérozygotés et hémizygotés. Cet avantage sélectif aurait dû normalement évoluer vers une fixation du déficit (c'est-à-dire une fréquence avoisinant 100 %) dans un délai que les calculs théoriques évaluent à 2000-3000 ans, alors que les fréquences observées en Afrique se situent entre 5 % et 40%. On est donc amené à l'hypothèse d'un désavantage, sélectif lui aussi, contrebalançant la sélection. Les sujets déficients auraient présenté une susceptibilité accrue à des facteurs d'environnement : épisodes infectieux, produits oxydants, ictère néonatal, dont le résultat est le polymorphisme équilibré qu'on observe aujourd'hui. Le déficit africain G6PD A-, bénin de nos jours, aurait pu être autrefois un réel désavantage.

[1. Ruwende C, *et al. Nature* 1995 ; 376 : 246-9.]

■■■ Certaines dysplasies épiphysaires multiples (MED) sont des formes alléliques de la pseudoachondroplasie (PSACH). La dysplasie épiphysaire multiple et la pseudoachondroplasie sont deux nanismes à membres courts de transmission autosomique dominante qu'il est parfois difficile de distinguer cliniquement [1]. L'hétérogénéité de la dysplasie épiphysaire multiple (MED) est démontrée avec au moins trois gènes différents : le locus *EDM1* situé en 19p (*m/s n° 4, vol. 10, p. 477*), le locus *EDM2*, sur le chromosome 1, qui correspond au gène codant pour la chaîne  $\alpha 2$  du collagène de type IX, et un hypothétique locus *EDM3* puisque, dans une famille au moins [2], l'analyse de ségrégation ne répond ni à *EDM1* ni à *EDM2*. Le gène de la pseudoachondroplasie (PSACH), dont les images radiologiques métaphysaires, épiphysaires et vertébrales sont caractéristiques, avait été localisé sur le chromosome 19 en 19p13.1. L'hypothèse d'un seul gène en cause pour PSACH-*EDM1* était donc fort probable et le gène *COMP*, situé lui aussi en 19p13.1, était évidemment le candidat idéal. Deux groupes viennent de le confirmer sur plusieurs familles [3, 4]. La protéine *COMP* est une glycoprotéine pentamérique de la matrice extracellulaire qui se rencontre préférentiellement dans le territoire entourant les chondrocytes [5]. Elle fait partie de la famille des thrombospondines, protéines liant le calcium dont l'élément le plus connu est la thrombospondine-1, provenant des plaquettes sanguines ; son rôle dans l'adhérence, la régulation de la migration et de la prolifération cellulaires a été bien étudié ; elle intervient dans les processus inflammatoires, le développement des tumeurs et des métastases [6]. Les thrombospondines comportent un domaine type EGF (facteur de croissance de l'épiderme) suivi par un domaine type calmoduline, liant le calcium [7]. Les mutations observées chez les patients atteints de MED et de PSACH ont toutes été

décélées dans la région du gène codant pour ce motif calmoduline liant le calcium qui doit donc jouer un rôle important dans la structure et la fonction de cette protéine. La caractérisation de mutations chez d'autres malades atteints de PSACH et de MED sont nécessaires pour identifier les régions importantes de la protéine *COMP*, mieux comprendre le mécanisme pathogénique de la PSACH et démembrer définitivement la MED.

- [1. Maroteaux P, Lamy M. *Presse Med* 1959 ; 67 : 383-6.]
- [2. Deere M, et al. *Am J Hum Genet* 1995 ; 56 : 698-704.]
- [3. Hecht JT, et al. *Nature Genet* 1995 ; 10 : 325-9.]
- [4. Briggs MD, et al. *Nature Genet* 1995 ; 10 : 330-6.]
- [5. Adams J, Lawler J. *Curr Biol* 1993 ; 3 : 188-90.]
- [6. Hebdorn E, et al. *J Biol Chem* 1992 ; 267 : 6132-6.]
- [7. Giry-Lozinguéz C, et al. *médecine/sciences* 1994 ; 10 : 1234-43.]

■■■ L'incidence de la néphropathie diabétique a-t-elle diminué dans le diabète insulino-dépendant (DID)? Question importante, mais encore débattue comme le montre le dernier article du *Steno Diabetes Center* au Danemark [1]. Plusieurs études épidémiologiques, aux états-Unis et en Europe, la dernière faite en Suède [2], ont montré la réduction de l'incidence de la néphropathie dans le DID au cours des dernières décennies. Les résultats de Rossing et al. [1] pourraient, à première vue, tempérer cet optimisme. En effet, ces auteurs ont suivi 356 malades dont le DID a été découvert entre 1965 et 1979, ils les ont répartis en trois groupes selon la date de découverte du diabète, et ils ont déterminé l'incidence de la néphropathie diabétique quinze ans plus tard et au terme de l'étude en 1991. L'incidence de la néphropathie à quinze ans est identique, comprise entre 16% et 20%, dans les trois groupes ; avec vingt à vingt-cinq ans de recul, l'incidence de la néphropa-

thie atteint 35%, valeur similaire à celle observée pour des diabètes découverts entre 1930 et 1950. En fait, cette conclusion pessimiste s'explique probablement par les deux facteurs suivants : d'une part, le taux moyen d'hémoglobine A1c (qui reflète la qualité du contrôle glycémique) est plus élevé chez les malades qui vont développer une néphropathie (9,4%) ; dans l'étude suédoise [2], le taux d'HbA1c était proche de 7%, témoignant d'un bien meilleur contrôle de la glycémie. D'autre part, le pourcentage de diabétiques fumeurs est bien plus élevé chez les Danois (65% environ) que chez les Suédois (20%). Ainsi, la comparaison des différentes études épidémiologiques nous ramène à deux facteurs de risque qui déterminent, en partie, l'apparition de la néphropathie diabétique : la médiocre qualité du contrôle glycémique et, probablement, le tabagisme.

- [1. Rossing P, et al. *Diabetes* 1995 ; 44 : 739-43.]
- [2. Bojestig M, et al. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 15-8.]

■■■ Insomnie familiale fatale : transmission expérimentale. L'insomnie familiale fatale (IFF) est une maladie neurologique héréditaire rare, caractérisée par une insomnie tenace, des anomalies du système nerveux autonome à type de tachycardie et hyperthermie, et des signes moteurs pyramidaux et cérébelleux. L'examen anatomique met en évidence une perte neuronale sévère et une gliose prédominant dans les noyaux thalamiques ventral et médio-dorsal. L'IFF a été rapportée à une mutation de la protéine prion ( $Asp^{178} \rightarrow Asn$ ) survenant sur un polymorphisme de cette protéine ( $Met^{129}$ ) (*m/s n° 4, vol. 8, p. 397 ; n° 10, vol. 8, p. 1128*) mais, pour la classer définitivement dans le groupe des maladies à prions, il manquait la mise en évidence de son caractère transmissible. Aujourd'hui est décrite pour la première fois la transmissibilité à la souris d'une

## ■■■ BRÈVES ■■■

encéphalopathie spongiforme après inoculation intracérébrale d'un broyat de tissu thalamique d'un sujet atteint [1]. Sur le groupe de dix-neuf souris inoculées, deux sont mortes avant le développement d'une maladie neurologique, quatorze ont développé une encéphalopathie spongiforme et sont mortes entre 397 et 506 jours après l'inoculation, trois sont restées saines. Vingt-quatre souris témoins, inoculées avec un homogénat de tissu de cortex frontal d'un malade dément sans anomalie de la protéine prion, sont restées en bonne santé pendant plus de deux ans. Ces résultats permettent de classer définitivement l'IFF dans le cadre des encéphalopathies spongiformes transmissibles.

[1. Tateishi J, *et al. Nature* 1995 ; 376 : 434-5.]

■■■ **Les signes cliniques de la maladie de Machado-Joseph (MJD) sont étroitement corrélés à la taille de l'amplification des triplets CAG.** La découverte du gène de cette maladie, la dernière en date des affections neurodégénératives dues à une expansion de triplets CAG, a

été rapportée récemment dans nos colonnes [1]. Identifié par une équipe japonaise [2], ce gène est situé en 14q32.1 et contient une séquence répétée, amplifiée chez les patients atteints de MJD, qui est située dans la région 5' de la séquence codante. Maladie dominante autosomique, la MJD est observée au Japon, mais aussi dans des populations originaires des Açores, au Portugal où elle a été décrite, au Brésil et aux États-Unis. Une étude regroupant 156 patients provenant de 33 familles d'origine açorienne apporte des précisions sur les relations entre la séquence expansée et la clinique [3]. L'écart net observé entre les allèles normaux (12 à 37 CAG) et les allèles pathologiques (62 à 84 CAG) rend très improbable l'existence de pré-mutations et renforce l'idée d'une mutation ancestrale unique. L'amplification aurait tendance à progresser lentement au cours des générations, qu'elle soit transmise par le père ou la mère contrairement à ce que l'on observe dans la chorée de Huntington (HD) ou dans l'ataxie spinocérébelleuse de type 1 (SCA1) où l'amplification se produit préférentiellement lorsqu'il

s'agit de l'allèle paternel (*m/s n° 4, vol. 10, p. 472*). Le phénomène d'anticipation, qui a pu être analysé en biologie moléculaire pour 22 paires parent-enfant, n'est pas lié à un accroissement de l'expansion. En revanche, la corrélation entre la taille de l'amplification et l'âge de début et la gravité des signes cliniques est hautement significative.

[1. Mota Vieira L. *médecine/sciences* 1995 ; 11 : 109-11.]

[2. Kawaguchi Y, *et al. Nature Genet* 1994 ; 8 : 221-7.]

[3. Maciel P, *et al. Am J hum Genet* 1995 ; 57 : 54-61.]

■■■ **De nouveaux gènes candidats pour le syndrome de Di George grâce au clonage d'un point de cassure chromosomique ?** L'étude de la région chromosomique 22q11 a permis d'élargir considérablement le spectre clinique du syndrome de Di George qui résulte d'un défaut de développement des 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> arcs branchiaux (*m/s n° 2, vol. 8, p. 182*). Dans sa forme complète, la plus sévère, il comporte une aplasie thymique, une hypocalcémie, une cardiopathie et une dysmorphie faciale



## ■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Les protéases de l'apoptose.** Le gène *ced-3* de *Caenorhabditis elegans* est nécessaire à l'apoptose cellulaire (*m/s n° 2, vol. 10, p. 232*) [1]. *Ced-3* code pour une protéase à cystéine qui semble être un homologue de l'enzyme de mammifère ICE (*interleukin- $\beta$ -converting enzyme*). La protéase ICE est impliquée dans l'apoptose faisant suite à une stimulation de Fas par son ligand ou par un anticorps agoniste (*m/s n° 7, vol. 11, p. 1053*). Cependant, plusieurs indications existent que toutes les voies aboutissant à l'apoptose ne passent pas par ICE. En effet, l'apoptose des thymocytes et des macrophages est normale chez des souris déficientes en ICE. De plus, l'apoptose est également associée à un clivage de l'enzyme poly (ADP-ribose) polymérase (PARP) au niveau du résidu aspartyl en position 219, ce qui ne correspond pas à la spécificité de l'ICE. L'enzyme responsable de ce clivage de la PARP vient maintenant d'être identifiée par deux groupes, l'un lié au groupe Merck-Frost de Québec [1] et l'autre de Ann Harbor (MI, USA [1] et Sainte-Foy (Québec) [2] (*m/s n° 10, vol. 11, p. 1487*): il s'agit de la protéase CPP-32, appartenant à la famille ICE et plus proche qu'elle de la protéine Ced-3. ICE comme CPP-32 sont synthétisées sous la forme de proenzymes qui doivent être activées par une coupure de maturation protéolytique. On ne connaît pas les enzymes responsables de cette activation; existe-t-il une cascade de protéases à cystéine de la famille de ICE, incluant la CPP-32, s'activant l'une l'autre avant que d'aboutir au clivage de cibles qui sera alors responsable de l'apparition des signes caractéristiques de l'apoptose? L'intérêt de la découverte des membres de cette famille de protéases « apoptotiques » est théorique, mais aussi potentiellement pratique: les inhibiteurs de ces enzymes, comme cela a déjà été démontré pour ICE (*m/s n° 7, vol. 11, p. 1053*) sont de potentielles molécules protectrices contre l'apoptose. De fait, un inhibiteur de CCP-32 protège contre l'apoptose *in vitro*.

[1. Nicholson DW *et al. Nature* 1995; 376: 37-43.]

[2. Tewari M *et al. Cell* 1995; 81: 801-9.]