

cas à la recherche d'une corrélation génotype-phénotype? Il est d'abord nécessaire de poursuivre les analyses moléculaires, de répertorier les autres mutations et d'établir la relative fréquence de chacune d'elles, surtout dans les syndromes de Crouzon, Pfeiffer et Jackson-Weiss. Dès maintenant, dans le syndrome de Rudolf Pfeiffer, le très francophile généticien d'Erlangen, il semble exister plusieurs types, corrélés à la gravité clinique.

Il est certain que les déformations crâniennes et faciales sont la conséquence des synostoses et dépendent de la suture impliquée et de la précocité de la fusion. D'autres facteurs peuvent donc intervenir pour expliquer la variabilité clinique. En outre, la présence de mutations dans d'autres gènes intervenant dans la transduction du signal pourraient modifier l'expression clinique d'une même mutation. La connaissance du rôle des FGFR dans les espèces animales et l'obtention de souris transgéniques, en utilisant les mutations humaines de *FGFR2*, permettraient de mieux comprendre le développement squelettique humain normal et la physiopathologie de ces maladies.

S.G

■■■ MAMA peut-elle nous aider à démêler notre héritage? Dans les maladies autosomiques dominantes, il est souvent difficile d'analyser l'allèle muté, masqué par l'allèle normal. Une méthode, baptisée MAMA (pour *monoallelic mutation analysis*) a été mise au point afin d'isoler l'allèle muté et de le rendre accessible à l'analyse moléculaire [1]. Elle repose sur la production en série, à partir du génome humain que l'on désire étudier, d'hybrides somatiques par fusion avec des cellules de hamster par exemple. On sait que les chromosomes humains sont préférentiellement éliminés dans les hétérocytes, sauf ceux qui possèdent un gène nécessaire à la survie de la cellule hybride (dont la cellule de hamster est dépourvue). Dans ce cas, après quelques semaines de culture, l'un ou l'autre des chromosomes de la paire concernée est conservé dans l'hybride et débarrassé de son homologue. Les auteurs décrivent de façon précise la technique qui leur a donné les meilleurs résultats. Ils l'ont expérimentée avec succès sur deux types de cancers colorectaux héréditaires: la polypose adénomateuse et le cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC) [2] et ils considèrent qu'elle pourrait être utilisée à des fins diagnostiques dans un certain nombre de maladies avec prédisposition aux cancers (neurofibromatose, syndrome de Li Fraumeni, cancer du sein entre autres). Pour la polypose adénomateuse, la mutation concerne

le gène suppresseur de tumeur *APC*, localisé sur le chromosome 5. Pour HNPCC, il s'agit d'une mutation d'un gène de réparation de mésappariement, *hMSH2*, localisé en 2p16 (*m/s n°2, vol.10, p. 228*). Pour sélectionner le chromosome 5 humain, la lignée cellulaire de hamster UCW56 a été choisie car elle porte une mutation empêchant la synthèse protéique à 39°C, qui devient possible en présence du chromosome 5 humain [3]. Pour sélectionner le 2 humain, on utilise la lignée cellulaire Urd-A de hamster, porteuse d'une mutation l'empêchant d'effectuer la synthèse de la pyrimidine, sauf en présence du 2 humain [4]. Bien qu'intéressante, cette méthode ne va pas sans inconvénients: elle prend beaucoup de temps, elle n'est applicable qu'à des chromosomes humains pouvant être sélectionnés dans les hybrides, il faut que les gènes s'expriment dans les lymphocytes, il ne faut pas qu'il y ait des réactions croisées entre les protéines de hamster et les anticorps monoclonaux utilisés en immunotransfert (*Western blot*). Bien qu'elle ait peu de chance de passer en routine, elle pourrait cependant intéresser certaines équipes.

[1. Papadopoulos N, *et al. Nature Genet* 1995; 11: 99-102.]  
 [2. Thomas G. *médecine/sciences* 1995; 11: 336-48.]  
 [3. Wasmuth JJ, Chu LY. *J Cell Biol* 1980; 87: 697-702.]  
 [4. Patterson D, Carnright DV. *Somat Cell Genet* 1977; 3: 383-95.]

S  
E  
T  
L  
E  
7  
E  
N  
U  
V  
E  
L  
L  
E  
S  
O  
U  
N  
O  
M