

Les nouvelles de ce numéro ont été préparées par :

- Robert Barouki⁽¹⁾**
- Daniel Birnbaum⁽²⁾**
- Elisabeth Bursaux**
- Erick Denamur⁽³⁾**
- Marcel Dorée⁽⁴⁾**
- Jean-Claude Dreyfus**
- Marc Jeanpierre⁽⁵⁾**
- Axel Kahn**
- Dominique Labie⁽⁵⁾**
- Thierry Lorca⁽⁴⁾**
- Vincent Lotteau**
- Jacques Rochette⁽⁵⁾**
- Bernard Rossier⁽⁶⁾**
- Gil Tchernia⁽⁷⁾**

SOMMAIRE DES NOUVELLES BRÈVES

L'antigène P érythrocytaire est le récepteur cellulaire pour le parvovirus B.19 (p. 345).

Le transport intracellulaire du CD4 est modifié par la protéine Nef du VIH (p. 350).

Les récepteurs des stéroïdes à l'ère de la recombinaison homologue (p. 350).

Répression mitotique de la transcription (p. 353).

Défaut de transcription du locus XIST à l'origine de syndromes malformatifs sévères (p. 353).

Déficit immunitaire combiné: un fautif est démasqué (p. 360).

Influence du degré d'organisation de l'antigène sur la réponse humorale (p. 360).

Le gène de la diarrhée congénitale à chlorure est situé dans la région

du gène de la mucoviscidose, mais il en est distinct (p. 361).

Enzyme de conversion de l'angiotensine et infarctus du myocarde. Une confirmation (p. 361).

Transfert génique dans les cellules souches hématopoïétiques: survie à long terme des progéniteurs sans ablation de la moelle (p. 362).

Des greffes de moelle seraient-elles faisables chez des sujets non irradiés? (p. 362).

L'acyclovir diphosphate dimyristoylglycérol lève les résistances à l'acyclovir (p. 363).

La lésion moléculaire de la souris I déficiente en phosphorylase kinase (p. 363).

Un ligand pour le récepteur hématopoïétique FLT3 (p. 364).

La protéine ARF de la famille Ras stimule la phospholipase D (p. 364).

Déficit en aromatase placentaire et pseudo-hermaphrodisme féminin

(1) Inserm U. 99, hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Latre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France.

(2) Inserm U. 119, 27, boulevard Leï-Roure, 13009 Marseille, France.

(3) Inserm U. 120, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75935 Paris Cedex 19, France.

(4) Cnrs UPR 9008, Inserm U. 249, faculté de médecine, boulevard Henri-IV, BP 5051, 34033 Montpellier, France.

(5) Inserm U. 129, CHU Cochin, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

(6) Institut de Pharmacologie et de Toxicologie, université de Lausanne, Bugnon 27, 1005 Lausanne, Suisse.

(7) Laboratoire d'hématologie, hôpital de Bicêtre, 78, avenue du Général-Leclerc, 94275 Kremlin-Bicêtre Cedex, France.

Contrairement aux anomalies du récepteur des androgènes, rares sont les cas décrits de déficits en œstrogènes. La biosynthèse des œstrogènes à partir de stéroïdes en C19 est catalysée par un complexe enzymatique appelé aromatase, qui désature l'anneau A des androgènes pour former un noyau phénolique, avec perte concomitante du groupe méthyle en C19, aboutissant à un œstrogène à 18 carbones. Ce complexe siège dans le tissu réticulo-endothélial et est formé de deux constituants: l'un est un cytochrome

P450 spécifique, l'aromatase P450 (P450arom) et est le produit du gène *CYP19*. Son gène a été localisé en 15q21 [1]; l'autre élément est une flavoprotéine ubiquitaire, la NADH-cytochrome P450 réductase, qui assure l'équilibre d'oxydo-réduction du système.

Limitée chez les rongeurs aux gonades et au cerveau, l'expression du P450arom est beaucoup plus générale dans les tissus humains; toutefois, chez le fœtus, c'est le placenta qui l'assure essentiellement. Sa régulation emploie, selon les tissus, dif-

férents promoteurs et des épissages alternatifs [2]; le gène s'étend sur au moins 75 kb, il compte 9 exons codants et au moins 4 exons non traduits dans la région 5'. Il existe plusieurs promoteurs et plusieurs types d'épissages alternatifs portant sur des exons non codants, et la protéine est la même dans tous les tissus; elle contient 503 acides aminés [3].

On ne connaît jusqu'à présent que très peu de cas de déficit en aromatase; le premier semble avoir été décrit par une équipe italienne [4], chez une primipare présentant un taux très faible d'œstrogènes urinaires et une activité aromatase indétectable dans le placenta. Depuis l'ère de la génétique moléculaire, deux cas ont été étudiés en détail, l'un au Japon [5, 6], l'autre aux États-Unis [7]. Dans le cas japonais, le déficit se manifesta, chez une primipare, par une virilisation progressive de la mère, destinée à disparaître après la fin de la grossesse, et par la naissance d'une fille présentant les symptômes d'un pseudohermaphrodisme féminin. L'analyse de la partie codante du P450arom montra une insertion de 87 nucléotides, conduisant à l'addition de 29 acides aminés supplémentaires sans changement de phase. Cette insertion se situait au niveau d'une valine 248 de l'aromatase et ne contenait pas de codon stop. L'origine de l'anomalie était, dans l'ADN génomique, une mutation unique T → G, au niveau de la jonction de l'exon 6 avec son intron. Un site d'épissage donneur normal GT étant converti en GC, la coupure n'avait pas lieu et l'épissage était repoussé au site suivant. L'ADNc du malade, inséré dans un plasmide et transfecté dans des cellules COS, s'est montré très peu actif par rapport au témoin. Chez les parents, consanguins, on trouva à la jonction exon-intron, un mélange GT-GC montrant qu'il s'agissait d'hétérozygotes et confirmant la nature autosomique récessive de la maladie. Le second cas [7] n'a pas été dépisté pendant la grossesse ni à la naissance, malgré une ambiguïté sexuelle. Il s'agissait d'une jeune fille

de 18 ans, ayant présenté une aménorrhée primaire; une biopsie ovarienne à 17 mois avait montré la présence de kystes ovariens. L'ADN a été isolé à partir du sang et de fibroblastes prélevés lors de la biopsie. L'analyse de la séquence des parties codantes a d'abord montré une mutation C264R, qui s'est révélée un polymorphisme rare mais non pathologique; deux mutations pathologiques furent trouvées: R435C et C437Y; toutes deux étaient à l'état hétérozygote, montrant que la malade est une hétérozygote composite, ce qui fut confirmé en partie par l'étude de la mère (le père était décédé et il n'y avait pas d'autre enfant). L'emploi de vecteurs transfectés montra l'activité très faible ou nulle des mutants, malgré la présence de protéine en quantité normale. Ces deux mutations faux-sens se trouvent dans la région de la protéine qui se lie à l'hème; l'une d'elles abolit l'interaction en enlevant une cystéine qui se lie directement au fer; l'autre supprime une arginine très conservée. Les effets d'un déficit en aromatase sont aisés à concevoir: chez le fœtus, l'absence de conversion des stéroïdes en C19 aboutit à leur transformation en testostérone à la périphérie. Il en résulte une masculinisation, qui peut retentir sur la mère, comme dans le cas japonais (mais non dans le cas américain). La puberté ne se produit pas; l'élévation de la FSH et de la LH provoque l'apparition de kystes ovariens, qui peuvent régresser à la suite d'un traitement aux œstrogènes.

Quelle peut être la portée pratique de ces découvertes? On ne connaît que trois cas de déficit en aromatase, dont deux démontrés au niveau moléculaire. Des déficits partiels, en revanche, pourraient échapper à l'identification. En particulier, l'existence d'anomalies portant sur un promoteur ou un épissage alternatif pourrait provoquer un déficit localisé à certains tissus, par exemple placenta seul ou ovaire seul. On ignore si de tels cas existent.

J.C.D.

1. Chen S, Besman MJ, Sparkes RS, Zollman S, Klisak I, Mohandas T, Hall PF, Shively JE. Human aromatase: cDNA cloning, Southern blot analysis, and assignment of the gene to chromosome 15. *DNA Cell Biol* 1988; 7: 27-39.
2. Mahendroo MS, Mendelson CR, Simpson ER. Tissue-specific and hormonally controlled alternative promoters regulate aromatase cytochrome P450 gene expression in human adipose tissue. *J Biol Chem* 1993; 268: 19463-70.
3. Harada N. Cloning of a complete cDNA encoding human aromatase: immunochemical identification and sequence analysis. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 156: 725-32.
4. Mango D, Montemurro A, Scirpa P, Bompiani A, Menini E. Four cases of pregnancy with low estrogen production due to placental enzymatic deficiency. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1978; 8: 65-71.
5. Harada N, Ogawa H, Shozu M, Yamada K, Suhara K, Nishida E, Takagi Y. Biochemical and molecular genetic analysis on placental aromatase (P-450arom) deficiency. *J Biol Chem* 1992; 267: 4781-5.
5. Harada N, Ogawa H, Shozu M, Yamada K. Genetic studies to characterize the origin of the mutation in placental aromatase deficiency. *Am J Hum Genet* 1992; 51: 666-72.
7. Ito Y, Fisher CR, Conte FA, Grumbach MM, Simpson ER. Molecular basis of aromatase deficiency in an adult female with sexual infantilism and polycystic ovaries. *Proc Natl Acad Sci USA*; 1993: 90: 11673-7.