« Aquaporines » : comment l'eau entre dans les cellules ou en sort. Les aquaporines sont des protéines membranaires qui fonctionnent comme des canaux à l'eau. P. Agre (Baltimore, MA, USA) a beaucoup contribué à leur identification [1]. L'aquaporine CHIP28 (*channel-forming integral membrane protein* of 28 kDa) a été la première reconnue, isolée et clonée *(m/s n° 3, vol. 9, p. 334)*. CHIP28 a environ 40 % d'homologie d'acides aminés avec les membres de la famille MIP26 (*membrane intrinsic protein* du cristallin de 26 kDa). Cette aquaporine est présente dans les membranes des globules rouges humains, et des cellules du tube proximal et de la branche descendante mince de l'anse de Henle dans le rein. Exprimée dans les ovocytes de *Xenopus*, l'aquaporine-CHIP28 augmente la perméabilité à l'eau mais non celle aux ions ; CHIP28 est inhibée (« fermée ») par les composés mercuriels. C'est grâce à cette propriété que la réalité de ces canaux a été bien démontrée : dans les érythrocytes, le rapport entre la perméabilité osmotique à l'eau et la perméabilité par diffusion est d'environ 10 ; le composé mercuriel réduit ce rapport à 1 [2]. Le groupe de P. Agre en collaboration avec d'autres [3] vient de montrer que l'aquaporine CHIP28 est absente dans les globules rouges de rat nouveau-né ; elle apparaît après la naissance et se développe en quelques semaines. Il en est de même pour l'expression de CHIP dans le rein, l'expression étant très faible dans le rein de rat nouveau-né. Quelle est la fonction de l'aquaporine érythrocytaire ? P. Agre *et al.* suggèrent que ces canaux servent à faciliter la réhydratation des globules rouges après la traversée de la médullaire rénale hypertonique où les globules se déshydratent et se ratatinent. Zhang *et al.* (San Francisco, CA, USA) ont démontré le rôle important de la cystéine 189 dans la molécule de CHIP28, par mutagenèse dirigée et expression dans les ovocytes de *Xenopus* [4]. La cystéine 189 siège dans la région du pore lui-même et est le site de l'action inhibitrice des dérivés mercuriels. Il existe d'autres aquaporines et notamment l'aquaporine WCH-CD *(water channel-collecting duct)* ou AQP2 qui siège à la membrane apicale du canal collecteur et qui représente très probablement le canal sensible à la vasopressine. L'ADNc codant pour ce canal a été récemment cloné par Fushimi *et al.* [5] (Tokyo, Japon). Il a 42 % d'identité en séquence d'acides aminés avec CHIP28. Les transcrits ne sont détectés que dans le canal collecteur du rein. Il est localisé dans la membrane apicale mais peut-être aussi dans la région sous-apicale. Exprimé dans les ovocytes de *Xenopus*, il entraîne une augmentation de la perméabilité à l'eau, mais moindre que celle obtenue par CHIP28. Une anomalie du canal WCH-CD pourrait être à l'origine de certains diabètes insipides néphrogéniques : la résistance à l'action de la vasopressine s'expliquerait non pas par une anomalie du récepteur V2 de l'hormone *(m/s n° 10, vol. 9, p. 1135)*, mais par une anomalie du canal lui-même. L'avenir dira si ce mécanisme existe et quelles mutations sont en cause.

[1. Agre P, *et al. Am J Physiol* 1993 ; 265 : 461.]
[2. Hoffman JF. *J Clin Invest* 1993 ; 92 : 1604-5.]
[3. Smith BL, *et al. J Clin Invest* 1993 ; 92 : 2035-41.]
[4. Zhang R, *et al. Biochemistry* 1993 ; 32 : 2938-41.]
[5. Fushimi K, *et al. Nature* 1993 ; 361 : 549-52.]

Des anomalies moléculaires de la monoamine oxydase A (MAO A) à l'origine de troubles du comportement. Au début de 1993, une équipe de Nimègue, Pays-Bas, publiait un article sur une grande famille hollandaise, dont plusieurs membres présentaient un syndrome de retard intellectuel modéré joint à des troubles du comportement [1]. L'analyse génétique et biochimique de ce syndrome à hérédité récessive liée au sexe la conduisait à mettre en cause une anomalie de la MAO A. Échaudés par les tentatives précédentes de localisation génétique d'affections psychiatriques, souvent démenties par la suite, nous n'avions pas fait écho à cette nouvelle. Aujourd'hui, la même équipe [2] revient avec l'annonce d'une anomalie moléculaire précise, et force est de lui accorder désormais attention. La famille, connue et suivie depuis plusieurs décennies, recense actuellement quatorze hommes atteints. Le retard intellectuel est discret : pas de scolarité complète, pas de métier régulier, pas non plus d'institutionnalisation. On ne trouve pas d'anomalies somatiques, mais un comportement particulier, fait d'épisodes agressifs de quelques jours sur un fond plutôt calme, avec actes violents pas ou peu provoqués, agressions sexuelles sur les femmes de la famille ; au moins deux personnes sont connues comme pyromanes. Une analyse de liaison localisa le gène en Xp11.23-p11.4 ; un *lod score* de 3,69 fut obtenu pour une liaison avec le gène de la MAO A. Une série d'examens biochimiques vint renforcer l'hypothèse d'une anomalie de la MAO : augmentation dans l'urine de ses substrats, et baisse du taux de ses produits normaux. L'activité dans les plaquettes de la MAO B, seule dosable dans ce tissu, orientait les recherches vers la MAO A. Pour le prouver, Brunner *et al.* [2] ont établi des cultures de fibroblastes de trois malades, ainsi que de femmes hétérozygotes et de témoins. Dans les cellules normales sont exprimées les MAO A et B, avec une prédominance pour la forme A (80-90 %). La dexaméthasone augmente l'activité A de 6 à 14 fois, B de 2 à 3 fois. La clergyline, inhibiteur spécifique de MAO A, inhibe à 90 % l'ensemble de l'activité des cellules en culture. Les cultures provenant des trois malades ne contenaient que des activités très faibles, non amplifiables par la dexa-

méthazone. Pour l'analyse du gène, qui s'étend sur 70 kb et compte 15 exons [3], le messager provenant des malades fut comparé, après amplification, à la séquence connue. A côté de 3 polymorphismes neutres, on reconnut une mutation unique, un faux-sens C → T au nucléotide 936, changeant le codon Gln 296 (CAG) en codon stop TAG, d'où formation d'une protéine tronquée. Ces résultats permettent d'interpréter certaines données antérieures. On a recensé [2] cinq malades porteurs d'une délétion englobant les gènes des deux MAO et présentant un retard intellectuel sévère ; il est clair que le déficit en MAO A n'explique pas totalement ces troubles, et que d'autres gènes de la région doivent intervenir ; en revanche, une délétion impliquant MAO B seule ne s'accompagne d'aucun trouble intellectuel ou psychique. Quant au mécanisme par lequel l'inhibition de MAO A provoquerait des poussées agressives, on ne peut que soulever des hypothèses : excès de fonctionnement dopaminergique ou noradrénergique, privation de sommeil et notamment du sommeil dit paradoxal. Enfin, le cas de cette famille néerlandaise n'est peut-être pas unique, et Brunner *et al.* [1] citent deux autres familles dont l'exploration vaudrait d'être entreprise. Même si la fréquence des déficits isolés — complets du moins — est rare, la précision des résultats apportés doit rester un jalon important dans l'étude objective de certains syndromes psychiatriques.

[1. Brunner HG, *et al. Am J Hum Genet* 1993 ; 52 : 1032-9.]
[2. Brunner HG, *et al. Science* 1993 ; 252 : 578-80.]
[3. Chen ZY, *et al. Nucleic Acids Res* 1991 : 19 : 4537-41.]

Mécanisme original de régulation de l'antiport sodium/proton dans les érythrocytes de poisson. L'antiport Na^+/H^+ est une protéine ubiquitaire qui permet d'échanger un ion sodium contre un proton, à travers une membrane cellulaire. Cet échangeur permet, entre autres, la régulation du pH intracellulaire. R. Motais et son groupe (Laboratoire Jean Maetz, CEA, Villefranche-sur-Mer) ont montré que les globules rouges de poissons, qui conservent leur noyau, ont un échangeur qui peut être fortement activé par l'AMPc intracellulaire. C'est le seul antiport de cette nature identifié à ce jour. Cet antiport présente une autre caractéristique originale : son activation est immédiatement suivie d'une inactivation, malgré le maintien d'un taux d'AMPc intracellulaire élevé. Ce phénomène traduit une désensibilisation du transporteur qui conduit à un état réfractaire. Cette équipe tente d'élucider le mécanisme de l'activation et de la désensibilisation de l'échangeur [1]. Le clonage de l'ADNc codant pour cette protéine a permis de mettre en évidence dans sa région cytoplasmique deux sites consensus de phosphorylation par la protéine kinase AMPc-dépendante (PKA). La transfection dans des fibroblastes de l'ADNc délété de la fraction du domaine cytoplasmique contenant les sites PKA supprime l'activation de l'antiport du globule rouge de poisson par l'AMPc. De plus, le H89, un inhibiteur spécifique de la PKA, supprime son activation par l'AMPc. Par ailleurs, l'acide okadaïque, un inhibiteur spécifique des phosphatases de classe 1 et 2A, n'est pas capable de déclencher, à lui seul, cette activation ni de maintenir l'activité du système après suppression de l'AMPc. La phosphorylation AMPc-dépendante intervenant dans l'activation de l'échangeur est donc insensible à cette classe de phosphatases. En revanche, cet inhibiteur permet, d'une part, de bloquer le processus de désensibilisation et, d'autre part, de réactiver, par l'AMPc, l'échangeur préalablement désensibilisé. La désensibilisation de l'échangeur est donc contrôlée par la phosphorylation d'un site sensible à l'action des phosphatases de la classe de celles inhibées par l'acide okadaïque. Des expériences complémentaires ont montré que ce site est phosphorylé par la PKA. L'ensemble de ces données suggère que cet antiport Na^+/H^+ peut exister dans trois conformations distinctes : un état de repos inactif, un état activé et un état réfractaire, désensibilisé. Le passage de l'état inactif à l'état activé nécessite la phosphorylation par la PKA de deux sites distincts, l'un sensible et l'autre insensible à l'acide okadaïque. Ces deux sites de phosphorylation pourraient être les deux sites consensus pour la PKA localisés dans la partie C-terminale de la séquence protéique de l'échangeur. Le processus de désensibilisation serait consécutif, d'une part, à la déphosphorylation d'un des sites et, d'autre part, à l'intervention d'une protéine analogue de l'arrestine dont cette équipe a, par ailleurs, montré l'existence dans ce type de globule rouge.

[1. Gulzouarn H, *et al. Biol Chem* 1993 ; 268 : 8632-9.]

Hyperméthylation de l'ADN et cancer. Dans de nombreuses cellules cancéreuses, d'importantes augmentations régionales de la méthylation de l'ADN sont notées. Parallèlement, l'activité de l'ADN méthyltransférase, enzyme catalysant la méthylation des cytosines appartenant à des doublets CG, est augmentée. Afin de tester si ce phénomène pouvait jouer un rôle dans la susceptibilité à la transformation maligne, Wu *et al.*, de Baltimore (MD, USA) [1], ont introduit dans des cellules fibroblastiques immortalisées en culture (cellules de souris NIH 3T3) un vecteur d'expression commandant la synthèse d'une ADN méthyltransférase murine. L'hyperexpression de cette enzyme provoqua les modifications phénotypiques caractéristiques de la transformation *ex vivo* et la tumorigenèse de ces cellules injectées à des souris immunodéficientes. Cependant, le mécanisme de cet effet transformant d'une

hyperactivité de l'ADN méthyltransférase ne peut être établi. On peut faire l'hypothèse que l'inactivation de certains anti-oncogènes hyperméthylés pourrait être impliquée. Alternativement, on sait que la grande instabilité des résidus méthyl-cytosines qui subissent une désamination en uracyls non réparés, fait de la méthylation de l'ADN un processus puissamment mutagène. Enfin, cette hyperméthylation pourrait être à la base d'une instabilité chromosomique, aboutissant à des phénomènes d'activation d'oncogènes par formation de gènes hybrides.

[1. Wu J, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 8891-5]

Héparine, endothéline et monoxyde d'azote. L'héparine abaisse la pression artérielle chez l'homme ou l'animal hypertendu en diminuant les résistances vasculaires périphériques. Elle exerce son effet anticoagulant par inactivation de la thrombine. Celle-ci stimule la production d'endothéline-1 (ET1) et de monoxyde d'azote (NO) par les cellules endothéliales ; le NO libéré inhibe en retour la synthèse d'ET1 par un mécanisme dépendant du GMP cyclique. Yokokawa *et al.* (Osaka, Japon ; Dayton, Ohio et Dallas, Texas, USA) [1] ont étudié les effets de l'héparine sur la production d'ET1 par des cellules endothéliales de veines ombilicales humaines en culture. L'héparine diminue la libération d'ET1 et l'expression de l'ARN messager de l'ET1, à la fois à l'état basal et après stimulation par la thrombine. L'héparine augmente la formation de NO, mesurée par les taux de NO_2/NO_3 et par la production de GMPc. Cette action est encore plus marquée en présence de thrombine ; en revanche, elle est supprimée par la LNMMA, un inhibiteur de la synthèse de NO. De même, la LNMMA supprime l'effet de l'héparine sur l'ET1. Ainsi l'héparine inhibe la production d'ET1, probablement par une action au niveau transcriptionnel ; cette inhibition s'exerce par un mécanisme passant par le NO et le GMPc. Ces conclusions expliqueraient bien ce que les mêmes auteurs ont observé chez le rat spontanément hypertendu recevant une dose unique d'ET1 : la baisse initiale de la pression artérielle (dépendant du NO) est exagérée et la réponse pressive ultérieure est atténuée chez le rat hypertendu prétraité par l'héparine [2].

[1. Yokokawa K, *et al. J Clin Invest* 1993 ; 92 : 2080-5.]
[2. Yokokawa K, *et al. Am J Physiol* 1992 ; 263 ; 1035-41.]

Localisation chromosomique de la maladie de Darier. Les affections dermatologiques ont récemment vu l'élucidation d'un certain nombre de lésions moléculaires. Le cas le plus typique est celui des épidermolyses bulleuses, pour lesquelles plusieurs anomalies de gènes de la kératine ont été décrites *(m/s n° 4, vol. 9, p. 387)*. Les gènes des kératines se rassemblent en deux zones principales : sur le chromosome 17 pour le type I, acide ; sur le chromosome 12 pour le type II, neutre ou basique. Ces localisations sont les premières à venir à l'esprit en présence d'un syndrome nouveau. Il vient d'en être ainsi pour la maladie de Darier. Cette affection autosomique dominante atteint 1 personne sur 50 000 en Europe. Elle se caractérise par des papules brunes sur la tête et le tronc, sujettes aux infections secondaires. La lésion de base est une acantholyse (séparation des cellules épidermiques). Il existe en outre une dystrophie des ongles, mais aussi une atteinte gastro-intestinale [1]. Deux équipes britanniques [2, 3] ont indépendamment recherché une localisation génétique, l'une sur deux familles, l'autre sur cinq. Elles ont abouti à la même conclusion : le gène siège sur le chromosome 12 en position 12q23-q24, alors que les gènes du groupe II de la kératine se trouvent sur le même bras long, mais dans une zone plus proche du centromère, en 12q11-q13. On possède ainsi un point de départ pour identifier le gène. En attendant, on ne peut que faire des hypothèses sur la protéine en cause, telle que kératine encore inconnue ou protéine des desmosomes. Enfin, d'autres affections voisines pourraient intéresser le même *locus* ; citons une autre dermatose, le pemphigus bénin familial ou maladie de Hailey-Hailey, dont certains traits sont similaires [4]. De plus, un des articles [3] trouve une liaison de la maladie de Darier avec des troubles psychiques particuliers, ce qui mérite une exploration plus approfondie.

[1. Buxton RS. *Hum Mol Genet* 1993 ; 2 : 1763-4.]
[2. Bashin R, *et al. Hum Mol Genet* 1993 ; 2 : 1937-9.]
[3. Craddock N, *et al. Hum Mol Genet* 1993 ; 2 : 1941-3.]
[4. Burge SM, *Br J Dermatol* 1992 ; 126 : 275-82.]

Le hantavirus qui tue : une nouvelle maladie pulmonaire aux États-Unis. Les multiples facettes de la recherche effectuée ces derniers mois aux États-Unis après l'apparition d'un nouveau syndrome pulmonaire [1] sont détaillées dans le numéro de *Science* du 5 novembre, montrant la puissance et l'efficacité des moyens dont disposent les services de santé publique américains. Les premiers cas d'une redoutable maladie pulmonaire ont été repérés fin mai 1993 par un praticien du service de santé des Indiens *(Indian health service)* au Nouveau-Mexique. La maladie frappait des adultes jeunes en bonne santé et se manifestait au début par des signes non spécifiques, tels que fièvre et myalgies. L'apparition brutale d'un œdème pulmonaire interstitiel conduisait rapidement à l'insuffisance respiratoire et à la mort. Les quelques

malades à avoir présenté ces symptômes étaient disséminés dans quatre États du sud-ouest des États-Unis (Nouveau-Mexique, Arizona, Colorado et Utah). Sitôt alerté, le CDC (*Center for disease control and prevention*, Atlanta, CA, USA) a dépêché sur le terrain épidémiologistes et biologistes, et, dès le 4 juin, la responsabilité dans l'affection d'un nouvel hantavirus était soupçonnée sur les résultats des tests sérologiques [2]. La confirmation définitive a demandé plus de temps, faisant appel à toutes les techniques de la virologie moderne nécessaires dans ce cas, car le virus en cause ne s'est pas encore laissé cultiver. S. Nichol et son équipe ont réussi à amplifier par PCR et à séquencer les gènes viraux contenus dans les tissus des victimes [3], allant jusqu'à distinguer les virus des divers États touchés.

Les hantavirus sont des virus à ARN appartenant à la famille des *Bunyaviridae*. Le chef de file, le virus de Hantaan qui a donné son nom à la famille, isolé pour la première fois à la fin des années 1970, avait infesté des soldats américains pendant la guerre de Corée. Il est responsable de fièvres hémorragiques avec insuffisance rénale sévère, alors que les hantavirus européens, assez répandus, ne donnent lieu, le plus souvent, qu'à des syndromes plus discrets (virus de Puumala, virus de Belgrade). Le virus, dit de Séoul, a été trouvé chez des malades hypertendus en phase terminale d'insuffisance rénale. Le nouvel hantavirus diffère des autres en ce que ses effets sont plus rapides et meurtriers : il tue apparemment les deux tiers des malades atteints, au lieu de 5 % à 20 % pour la souche de Hantaan ; par ailleurs, sa polarité est essentiellement pulmonaire, au contraire des autres souches, à polarité essentiellement rénale. (On a cependant observé des troubles rénaux chez quelques malades.) Ce virus a été nommé *pulmonary syndrom hantavirus* ou PSH.

La transmission des hantavirus ne semble pas pouvoir être directe, de personne à personne, mais se faire par l'intermédiaire de rongeurs, souris, rats, campagnols, ici *Peromyscus maniculatus*, petit rongeur d'une quinzaine de centimètres chez lequel on a retrouvé le même virus que chez les malades. Une cascade d'événements climatiques a permis à la population de *Peromyscus maniculatus* de décupler entre mai 1992 et mai 1993, comme venaient de le montrer les observateurs écologistes de l'université du Nouveau-Mexique. L'habitat de ce rongeur est répandu dans tout le continent nord-américain, mais c'est seulement dans les quatre États mentionnés plus haut qu'a eu lieu cette explosion démographique. Ces rongeurs sont, pour un tiers d'entre eux, porteurs du nouvel hantavirus, mais ils ne sont pas les seuls à l'être ; 5 % à 20 % des autres rongeurs testés sont porteurs du virus, de *Mus musculus*, la souris domestique, à l'écureuil. La liste n'est pas close car les prédateurs de ces rongeurs pourraient, à leur tour, être porteurs du virus. L'épidémie, qui a fait récemment vingt-six morts, semble liée cependant à l'explosion du nombre de *Peromyscus maniculatus*. Le danger serait aujourd'hui moins menaçant car la population de ces rongeurs a repris, sans raison apparente, sa dimension normale.

[1. Nelson H. *Lancet* 1993 ; 341 : 1526.]
[2. Hughes JM, *et al. Science* 1993 ; 262 : 850-1.]
[3. Nichol ST, *et al. Science* 1993 ; 262 : 914-7.]

L'environnement génique d'une mutation peut modifier son expression phénotypique : cas de la mucoviscidose. La mucoviscidose, maladie génétique la plus fréquente dans les populations françaises, a fait l'objet ces dernières années de nombreux travaux. On sait qu'elle est due à des mutations du gène CFTR, dont le produit d'expression règle le passage transmembranaire de l'ion Cl^-. La maladie est, cependant, variable dans la gravité de son expression ; alors qu'elle est classiquement très invalidante, caractérisée par un syndrome respiratoire majeur, une insuffisance du pancréas exocrine et une élévation du taux des électrolytes dans la sueur, on a aussi décrit des formes avec seulement une symptomatologie mineure, ou même seulement une azoospermie par agénésie des canaux déférents *(m/s n° 3, vol. 9, p. 344)*. L'identification de nombreuses mutations, de fréquence variable selon les populations étudiées, a suggéré d'établir une relation simple entre le phénotype et le génotype, le syndrome clinique et la mutation. Cette simplification pourrait être remise en question après la mise en évidence de polymorphismes dans l'environnement génique de la mutation pathogène elle-même. Deux observations avaient déjà signalé des mutations bien identifiées et posé la question d'une symptomatologie atypique et de sa corrélation avec une seconde mutation. Dans l'étude présente [1], les auteurs ont noté un polymorphisme dans la séquence polypyrimidique précédant la jonction intron8/exon9, séquence qui pourrait comporter 5, 7 ou 9T, ce qui modifie l'efficacité d'épissage de l'exon9, particulièrement déficient dans la configuration 5T, et posent la question d'une influence de cet épissage sur l'expression phénotypique. Une mutation faux-sens R117H a été mise en évidence associée à des phénotypes très variés, mais souvent atténués, parmi lesquels huit hommes ne présentaient qu'une agénésie des canaux déférents et une femme était asymptomatique. L'étude génotypique montrait deux configurations de la séquence polypyrimidique, 5T et 7T, et une étude plus extensive de marqueurs dans l'ADN d'environnement montrait l'association de chacune de ces configurations à un haplotype spécifique I(5T) et II(7T). La fréquence de ces deux configurations, et haplotypes, a été étudiée dans différents groupes de sujets. Chez des

malades présentant une mucoviscidose et porteurs de la mutation R117H sur un (ou deux) chromosome(s), on retrouvait l'haplotype I dans une proportion de 39/45 cas. Les neuf sujets asymptomatiques signalés plus haut étaient, en revanche, tous porteurs de l'haplotype II. La différence est très significative (χ^2=15,2, p<0,001). Une exploration complémentaire est le criblage fait chez les porteurs sains. Alors que, parmi les malades « caucasiens », la mutation R117H ne représente que 0,8 % des cas, elle est beaucoup plus fréquente parmi les porteurs, et elle a été trouvée associée à l'haplotype II dans 16/16 cas (p<0,0001). La question peut se poser de la relation de cause à effet entre les conformations 5T ou 7T, et le phénotype clinique. On a démontré que la mutation R117H permet la formation d'une protéine partiellement fonctionnelle. Par ailleurs, la configuration 5T, en elle-même, n'a aucune conséquence pathologique, mais, du fait d'un épissage déficient, réduirait la quantité de cette protéine, déjà imparfaite, alors que la conformation 7T permettrait une synthèse plus importante. Cela n'est encore qu'une hypothèse, et les liaisons qui ont été observées, bien que fortement significatives, ne sont pas absolues. Elles sont, cependant, particulièrement évocatrices de l'influence que peut avoir un contexte génétique sur l'expression phénotypique d'une mutation pathogène.

[1. Kiesewetter S, *et al. Nature Genetics* 1993 ; 5 : 274-8.]

Le chromosome 21 n'est pas soumis à empreinte parentale. On parle de disomie uniparentale lorsqu'une paire de chromosomes homologues provient uniquement d'un seul parent. Un groupe américain et grec a étudié une famille dont un membre portait une translocation robertsonienne (fusion de 2 chromosomes par leurs extrémités) du chromosome 21 (21 q ; 21 q). Le propositus avait la formule 45 dup (21 q), reconnu parce qu'il avait un enfant trisomique 21. L'analyse détaillée de marqueurs du 21 montrait qu'il n'y avait aucune contribution maternelle et que les allèles paternels étaient à l'état homozygote. Il s'agissait donc d'une isodisomie uniparentale paternelle du 21. Comme ce sujet était en bonne santé, on peut conclure que le chromosome 21 ne porte probablement aucun gène soumis à impression parentale, tout au moins aucun gène indispensable venu de la mère.

[1. Blouin JL, *et al. Am J Hum Genet* 1993 ; 53 : 1074-8.]

Une vaccination préventive contre le diabète insulino-dépendant... chez la souris NOD. L'un des auto-anticorps les plus précoces et les plus constants observés dans le diabète insulino-dépendant de différentes espèces, y compris l'espèce humaine, reconnaît la décarboxylase de l'acide glutamique (GAD, *glutamic acid decarboxylase*), enzyme responsable de la synthèse de l'acide γ-aminobutyrique, ou GABA. Le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur du cerveau, mais il joue aussi d'autres rôles en périphérie, notamment au niveau des îlots pancréatiques. Dans le pancréas endocrine, seules les cellules β, synthétisant l'insuline, contiennent deux isoenzymes de la GAD, la GAD 65 et la GAD 67. Deux équipes américaines de Los Angeles (CA) et Gainesville (FL) [1], et de Stanford (CA) [2] démontrent maintenant que dans le modèle du diabète insulino-dépendant de la souris NOD *(non-obese diabetic)*, le développement d'une réaction auto-immune à médiation cellulaire contre la protéine GAD 65 constitue un tournant essentiel dans l'évolution des lésions d'insulites conduisant au diabète. Parallèlement au début de l'infiltration des îlots, apparaissent des cellules Th1 *(T-helper-1)* spécifiques d'une région carboxy-terminale de l'enzyme GAD 65. L'évolution de la maladie s'accompagne de l'apparition d'une réactivité lymphocytaire contre d'autres régions de la GAD, ainsi que d'auto-anticorps dirigés contre d'autres motifs antigéniques. Afin de vérifier le rôle pathogénique de cette réactivité anti-GAD, Kaufman *et al.* [1] ont injecté par voie intraveineuse la protéine GAD à des souriceaux de trois semaines, c'est-à-dire avant le début de l'atteinte des îlots par le processus auto-immun. De façon parallèle, Tisch *et al.* [2] ont injecté cet antigène GAD dans le thymus. Dans les deux cas, une tolérance a pu être induite, empêchant le développement des lésions pancréatiques et l'apparition du diabète. En revanche, l'injection selon des protocoles similaires d'autres auto-antigènes entraîne une tolérance à ceux-ci sans agir sur le développement d'un diabète. A noter que la prévention du développement d'un diabète chez les souris NOD ne s'accompagne pas d'une diminution de la réponse humorale, relayée par des cellules Th2, contre l'enzyme GAD 65 et d'autres auto-antigènes, confirmant le rôle fondamental d'une agression immune à médiation cellulaire. En revanche, les anticorps anti-GAD 65 pourraient être impliqués dans une autre maladie mettant en jeu cet auto-antigène, le syndrome des hommes raides *(Stiff-man syndrome)*. Ces résultats sont non seulement remarquables en ce qu'ils démontrent sans ambiguïté le rôle essentiel d'un auto-antigène donné dans le développement d'une maladie auto-immune, mais aussi par l'espoir qu'ils font naître : celui de pouvoir, de façon similaire, prévenir dans les familles à risques le développement de diabètes insulino-dépendants par une immunomodulation préventive, utilisant l'auto-antigène GAD 65 ou toute autre molécule qui pourrait être en cause dans ces cas.

[1. Kaufman DL, *et al. Nature* 1993 ; 366 : 69-72.]
[2. Tisch R, *et al. Nature* 1993 ; 366 : 72-5.]