

■■■ **La lésion moléculaire de la myotonie de Thomsen.** Dans une brève parue en octobre 1992 (*n° 8, vol. 8, p. 872*) était discutée l'identité du support moléculaire de deux myotonies humaines, d'hérédité récessive pour l'une, dominante pour l'autre. A cette date, on pouvait déjà rattacher avec assurance la forme récessive généralisée, la plus fréquente, à une anomalie d'un canal chlore musculaire dit Clcl ; son gène est porté par

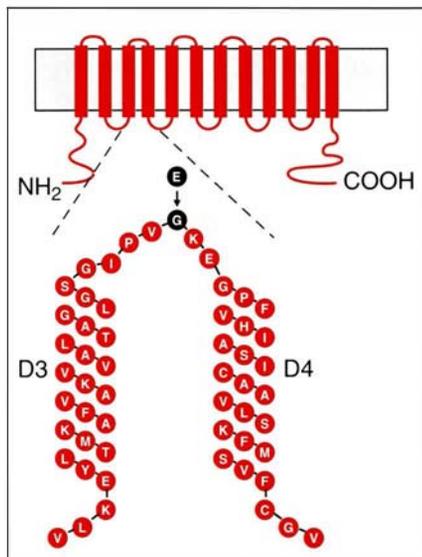


Figure 1. **Modèle de la molécule du canal chlore.** On a représenté les 12 segments transmembranaires et un C-terminal intracellulaire. La région de la mutation est détaillée et la mutation elle-même est en caractère gras. (D'après [1].)

le bras long du chromosome 7, dans une région homologe du chromosome 6 de la souris, lui-même porteur d'un canal Cl qui est endommagé chez la souris de souche ADR (*m/s n° 2, vol. 8, p. 173*). Plusieurs mutations ponctuelles avaient été rapportées chez des malades, alors que chez la souris ADR il s'agit d'une insertion intragénique qui supprime la production de la protéine. Des études faites sur la maladie de Thomsen ou myotonie congénitale dominante

avaient montré une liaison très significative avec la même zone, mais cela ne suffisait pas à prouver que le gène du canal chlore était lui-même le responsable. Une équipe de Nashville (TE, USA) et London (Ontario, Canada) [1] a entrepris la recherche directe de mutations du gène chez des malades atteints de myotonie. Ils ont amplifié six exons, qui codent pour les cinq premiers des 12 segments transmembranaires que compte cette protéine (figure 1). Ces exons ont été analysés par SSCP (*single strand conformation polymorphism*) dans quatre familles non apparentées. Chez trois d'entre elles, de façon constante chez les malades et jamais chez les sujets sains ou les témoins, une même mutation a été trouvée en position 180, un Glu remplaçant un Gly très conservé au cours de l'évolution, siégeant entre les segments transmembranaires 3 et 4. L'absence de cette mutation dans la 4^e famille indique une hétérogénéité moléculaire. La dominance de la maladie de Thomsen suggère l'existence normale de multimères, sur le modèle par exemple des tétramères de canaux potassium. Dans ces conditions, la présence d'une seule sous-unité défectueuse pourrait rendre l'ensemble non fonctionnel. Au contraire, dans la forme récessive, soit la sous-unité anormale n'est pas formée, soit son association avec la sous-unité normale est fonctionnelle.

[1. George AL Jr, et al. *Nature Genet* 1993 ; 3 : 305-10.]

■■■ **Les cellules LAK recouvertes d'anticorps inhibent la croissance des cellules cancéreuses *in vivo*.** Bien que les cellules LAK (*lymphocyte activated killer cells*), stimulées par l'interleukine 2, soient cytotoxiques pour les tumeurs du côlon *in vitro*, l'immunothérapie associée à ces cellules n'est pas performante. Cela pourrait être dû à une faible cytotoxicité des cellules LAK *in vivo* et/ou à un tropisme tumoral défectueux. Pour améliorer leur cytotoxicité *in vivo*, les cellules

LAK ont été recouvertes d'un anticorps monoclonal dirigé contre un antigène d'une tumeur humaine du côlon [1]. La région variable de cet anticorps a été combinée à la région constante des immunoglobulines G1 qui se fixe au récepteur Fc (type III) des cellules, le site de reconnaissance de l'antigène restant ainsi disponible. Le polyéthylène glycol augmente d'un facteur dix la liaison de l'anticorps aux cellules. Les souris SCID (*severe combined immunodeficient mice*) ne possèdent pas de lymphocytes T et B fonctionnels et ne rejettent pas les xénogreffes de lymphocytes ou de tumeurs, ce qui permet d'établir un modèle animal du cancer du côlon par injection des cellules humaines d'adénocarcinome du côlon. Les souris SCID ainsi traitées meurent en six à sept semaines après l'injection. Les cellules LAK humaines, quant à elles, survivent environ deux semaines dans les souris SCID et colonisent préférentiellement les poumons puis le foie. Takahashi et al. (Charleston et Boston, MA, USA) montrent que les cellules LAK et les lymphocytes périphériques recouverts d'anticorps sont cytotoxiques pour l'adénocarcinome *in vitro* [1]. *In vivo*, le recrutement des cellules LAK traitées est trois fois plus important au niveau des tumeurs que celui des cellules non traitées. Un effet inhibiteur de la croissance des métastases hépatiques est observé lorsque les cellules LAK traitées sont injectées cinq jours après l'introduction des cellules cancéreuses dans la veine porte. Cet effet inhibiteur est augmenté par la répétition des injections et se traduit par un allongement de la survie des souris. Puisque la cytotoxicité *in vitro* des cellules LAK n'est pas modifiée par la présence de l'anticorps, il est probable que l'effet antitumoral *in vivo* résulte d'un tropisme plus efficace vers les cellules cancéreuses. Il est donc possible, par les techniques utilisées dans ce travail, de modifier des cellules effectrices anticancéreuses afin d'améliorer leur pouvoir cytotoxique *in vivo*.

[1. Takahashi H, et al. *Science* 1993 ; 259 : 1460-3.]

■■■ Une banque géante de jumeaux pour l'étude du vieillissement.

La revue *Science* raconte l'histoire [1] de la « banque de jumeaux » probablement la plus importante du monde et envisage son utilisation possible pour l'étude du vieillissement et des maladies qui lui sont liées. Cette base de données comprend 16 000 paires de jumeaux de sexe masculin et de race blanche, enrôlés dans l'armée américaine au cours de la Deuxième Guerre mondiale. Ces jumeaux sont suivis régulièrement, mais depuis un livre publié en 1978 la banque a été peu utilisée. Vingt et un mille de ces sujets sont encore vivants, autour de 70 ans. Seize mille sont sous forme de paires, 5 000 ont perdu un des jumeaux. Pour distinguer vrais et faux jumeaux, la meilleure méthode a paru la plus simple, leur demander s'ils se ressemblaient dans leur enfance... On a conclu à environ 45 % de vrais jumeaux. On sait que la méthode des jumeaux est soumise à de virulentes critiques ; par exemple [2], des différences considérables dans l'environnement prénatal pourraient être un biais dans les interprétations ultérieures, surtout chez les vrais jumeaux. Il paraîtrait cependant illogique de ne pas utiliser cet immense registre, dont les données s'étalent sur cinquante ans. Le premier objectif visé, soutenu par un spécialiste de chirurgie cardiaque, M. de Bakey, aidé par un statisticien, B. M. Cohen, concernait l'étude des maladies cardiaques. Cet objectif pourrait être largement débordé aujourd'hui. Quatre projets sont en voie de réalisation, portant tous sur des maladies de l'âge avancé.

(1) Maladie de Parkinson. (Caroline Tanner, Cal Parkinson Found, USA.) Les recherches sont stimulées par les découvertes sur les effets toxiques d'agents tels que le MPTP, et visent à distinguer ce qui peut revenir à des facteurs du milieu (toxines ?) ou à une susceptibilité génétique, telle que la modification d'une enzyme active sur le toxique.

(2) Maladie d'Alzheimer. (John Breitner, Duke University, USA.) L'intérêt d'un travail sur les jumeaux

est évident, puisqu'il s'agit d'une affection dont la fréquence d'apparition croît avec l'âge. **(3) Atteintes cérébrales.** (Lawrence Bress, Yale University, USA.) Pour cette recherche, on espère utiliser les quelque 800 sujets ayant subi des attaques, pour évaluer un éventuel facteur génétique ou définir, en interrogeant les jumeaux, un rôle du régime ou d'autres éléments du mode de vie. **(4) Cancer.** (Neil Caporaso, NCI, USA.) Bien des projets sont en cours d'élaboration. Le plus avancé concerne le cancer des poumons, afin de détecter des facteurs génétiques, en tenant compte du tabagisme, actif ou passif. Il existe même des projets d'analyse de l'ADN des jumeaux, à la recherche de gènes susceptibles de coder pour des enzymes activatrices de carcinogènes contenus dans la fumée du tabac.

[1. Ansley D. *Science* 1993 ; 259 : 1826-8.]

[2. Phillips DIW. *Lancet* 1993 ; 341 : 1008-9.]

■■■ L'interféron α dans le traitement des cryoglobulinémies mixtes.

La présence fréquente d'anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C (HCV) chez les malades ayant une cryoglobulinémie mixte a conduit à suggérer que ce virus pourrait être à l'origine de la maladie (*m/s n° 4, vol. 8, p. 394*). C'est pourquoi, il était logique de tester l'effet de l'interféron α , qui exerce des propriétés antivirales mais également antiprolifératrices et immunorégulatrices. C. Ferri *et al.* (Pise et Florence, Italie ; Institut Pasteur, Paris) ont été les premiers à réaliser un essai randomisé, contrôlé, croisé chez 26 malades atteints de cryoglobulinémie mixte (évoluant en moyenne depuis onze ans). L'interféron α a été prescrit pendant six mois, à la dose de 2×10^6 UI par jour \times 1 mois, puis tous les 2 jours \times 5 mois ; le traitement a été suspendu pendant les six mois suivants, et vice versa pour

l'autre groupe de malades. Au début de l'étude, 96 % des malades avaient des anticorps anti-HCV et une virémie HCV a été mise en évidence dans 91 % des cas. Les résultats sont à la fois encourageants et décevants. Encourageants, car chez les 20 malades qui ont reçu la totalité du traitement, le purpura s'est amélioré et le taux des transaminases sériques s'est abaissé au cours de l'administration de l'interféron α ; de même, le taux de la cryoglobuline sérique a diminué et le rapport des lymphocytes CD 4/CD 8 s'est normalisé ; enfin (seulement) chez deux malades sur 13 étudiés, l'ARN viral HCV a disparu du sérum au terme du traitement. Les résultats sont également décevants. Tout d'abord, l'essai n'a pas inclus de malades ayant une insuffisance rénale ; un seul malade ayant une néphropathie a été inclus alors que l'atteinte rénale est une des plus graves. Le traitement n'a pas modifié les symptômes de neuropathie périphérique, autre localisation grave de la maladie. Le traitement a été interrompu chez six malades : dans trois cas, à cause de la progression de la neuropathie périphérique, à cause d'une thrombophlébite récidivante ou à cause de l'apparition d'une glomérulonéphrite. Enfin, après arrêt du traitement, le purpura et la cytolysie hépatique ont rapidement rechuté ; chez neuf malades, l'interféron α a été repris et s'est à nouveau montré efficace. Il est bien difficile de démontrer l'efficacité de l'interféron- α dans les cryoglobulinémies mixtes « anciennes », maladies dont l'évolution peut être lente et souvent imprévisible. Les auteurs suggèrent de ne pas utiliser ce traitement chez les patients ayant une neuropathie périphérique active ou sévère ; il reste à démontrer son intérêt en cas de glomérulonéphrite membrano-proliférative compliquant la cryoglobulinémie mixte [2]. Enfin, il serait important de savoir si la précocité du traitement a une influence sur son efficacité.

[1. Ferri C, *et al.* *Blood* 1993 ; 81 : 1132-6.]

[2. Johnson RJ, *et al.* *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 465-70.]