

Les nouvelles de ce numéro ont été préparées par :
Pascale Briand
Mohamed Samir Bouali⁽¹⁾
Dominique Chauvreau⁽²⁾
Régis Cohen⁽³⁾
Jean-Claude Dreyfus
Antoine Durrbach⁽²⁾
Hélène Gilgenkrantz⁽⁴⁾
Jean-Pierre Grünfeld
Marc Jeanpierre⁽⁴⁾
Axel Kahn
Françoise Lasmoles⁽³⁾
Stéphane Minvielle⁽³⁾
Marc Peschanski
Jacqueline Taboulet⁽³⁾
Eric Thervet⁽⁵⁾

SOMMAIRE DES NOUVELLES BRÈVES

Peut-on fabriquer des cellules produisant de l'insuline sous le contrôle du glucose ? (p. 387).

Prolongation de la tolérance à des allogreffes cardiaques par injection d'anticorps dirigés contre des protéines d'adhérence (p. 388).

Une nouvelle méthode de transfert *in vivo* et *ex vivo* d'ADN par association à un adénovirus désarmé (p. 390).

La mise en place des connexions synaptiques requiert un guidage précis du cône de croissance axonal vers sa cible (p. 390).

Un marqueur des cellules de la maladie de Hodgkin est un récepteur transmembranaire de la famille des récepteurs à faible affinité pour le NGF (p. 392).

Anémie hémolytique auto-immune chez des souris transgéniques exprimant un auto-anticorps de forte pathogénicité (p. 393).

Génétique de la mèche blanche : une autre mutation d'un gène *Pax* chez l'homme (p. 393).

Rôles respectifs de l'hyperproduction de l'interleukine 6 et d'un réarrangement chromosomique dans le plasmocytome murin (p. 395).

Origine paternelle de la délétion du chromosome 4 dans le syndrome de Wolf-Hirschhorn (p. 395).

Obésité chez des souris exprimant dans l'hypothalamus un ARN antisens complémentaire du messager

du récepteur des glucocorticoïdes (p. 397).

Insomnie familiale fatale, une nouvelle maladie à prions ? (p. 397).

La protéine extramembranaire associée à la dystrophine (156 kDa) est une nouvelle glycoprotéine liant la laminine (p. 398).

Des neurones visuels ajustent le déplacement de leur champ récepteur avant la réalisation d'un mouvement oculaire (p. 398).

L'acide arachidonique et le canal NMDA (suite) (p. 398).

Vers le transfert de gènes dans les cellules souches hématopoïétiques (p. 399).

Des anticorps anticœur responsables du rejet cardiaque hyperaigu (p. 399).

Être dyslexique ou ne pas l'être, la frontière entre les deux états est apparemment beaucoup moins nette que l'on avait l'habitude de le croire (p. 399).

Production de protéines membranaires dans les globules lipidiques du lait (p. 400).

Localisation sur le chromosome 8 du gène d'une maladie génétique associée à un vieillissement accéléré (p. 400).

Modèle murin de maladie d'Alzheimer : rétractions et suspicion de fraude (p. 400).

Dystrophie de Duchenne et dystrophie de Fukuyama : quelle relation ? (p. 404).

**Le gène de la calcitonine :
une troisième voie d'épissage**

Le gène de la calcitonine est l'un des modèles d'épissage alterné les plus étudiés. Ce gène (*Calc I*) est situé sur le chromosome 11 et code pour deux peptides : la calcitonine et le CGRP (*calcitonin gene related peptide*). Il est constitué de six exons. Après plusieurs étapes de maturation et d'épissage, le transcrite primaire peut suivre deux voies distinctes. L'association des exons 1-2-3-4 constitue l'ARNm de la calcitonine, tandis que l'association des exons 1-2-3-5-6 forme l'ARNm du CGRP. Cet épissage du transcrite primaire est spécifique d'un tissu ; ainsi, dans la thyroïde, il conduit préféren-

tiellement à l'ARNm de la calcitonine et, dans le système nerveux central, notamment dans les terminaisons nerveuses, il donne naissance au CGRP ([1, 2] et *m/s suppl. au n° 7, vol. 2, p. 12*).

Nous avons mis en évidence une nouvelle voie de maturation du transcrite primaire chez l'homme, à partir d'ARNm extraits de tumeurs de cancer médullaire de la thyroïde [3]. L'expression des différents ARNm du gène *Calc I* a été étudiée en *Northern blot* et par la technique de PCR (*polymerase chain reaction*). L'analyse de *Northern blots* hybridés avec une sonde CGRP a mis

(1) Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, département de psychiatrie et pharmacologie, 3001, 12^e avenue nord, Fleurimont, Sherbrooke, Québec, J1H 5N4 Canada.

(2) Clinique néphrologique, hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France.

(3) Inserm U. 113, CHU Saint-Antoine, 27, rue de Chaligny, 75571 Paris Cedex 12, France.

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

(5) Service de transplantation, hôpital Necker, 161, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France.

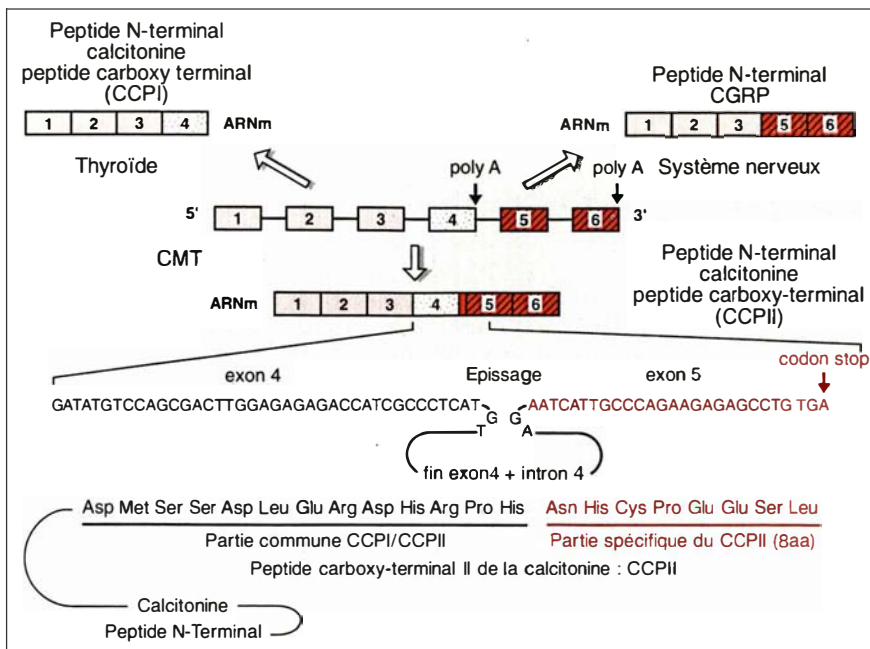


Figure 1. **Voies de maturation du gène Calc I.** La maturation du transcrit primaire du gène Calc I conduit préférentiellement dans la thyroïde à l'ARNm de la calcitonine (CT). Il est constitué des exons 1+2+3+4. La traduction de ce messenger donne un précurseur clivé en trois peptides : le peptide N-terminal, la CT et le peptide carboxy-terminal (CCP I). Dans le système nerveux, un messenger constitué des exons 1+2+3+5+6 conduit après traduction au même peptide N-terminal et au CGRP (calcitonin gene related peptide). Une troisième voie d'épissage aboutissant à un ARNm codant pour la CT a été mise en évidence dans des tumeurs de cancer médullaire de la thyroïde. Ce messenger contient les exons 1+2+3+la partie 5' de l'exon 4 ainsi que les exons 5 et 6. Un site donneur d'épissage (GT) dans l'exon 4 est utilisé, il en résulte un décalage de la phase de lecture conduisant à la synthèse du CCP II, peptide carboxy-terminal différent du CCPI par ses huit derniers acides aminés.

Ce travail établit qu'il existe deux ARNm codant pour la calcitonine : l'un utilise un site de polyadénylation en 3' de l'exon 4 et l'autre en 3' de l'exon 6 (jusqu'à là spécifique de l'ARNm du CGRP). Cette troisième voie d'épissage soulève de nouvelles questions sur les mécanismes de la maturation du transcrit primaire du gène de la calcitonine.

R.C.
J.T.
S.M.
F.L.

en évidence la présence de deux formes mûres d'ARNm (1,4 et 1,2 kb). La forme 1,4 kb n'avait pas été décrite. L'amplification, par la technique de PCR, de l'ARNm du CGRP entre les exons 1 à 6 a aussi révélé deux formes (878 b et 706 b). Le séquençage de la forme de 878 b, inconnue jusqu'à présent, a révélé un nouveau messenger. Cet ARNm est constitué de l'exon 1+2+3, de l'exon 4 tronqué dans sa partie 3', et des exons 5 et 6. Ainsi, dans l'exon 4, un site d'épissage (GT) est reconnu. Cet épissage, également mis en évidence dans les thyroïdes normales, semble spécifique de l'espèce humaine ; en effet, un tel site n'existe pas dans l'exon 4 du gène *Calc I* dans les autres espèces connues. Cela entraîne un déphasage de lecture et la création d'un codon stop très tôt dans l'exon 5. Ce messenger code pour le peptide N-

terminal et la calcitonine, déjà connus. La différence se situe dans la séquence du peptide carboxy-terminal de la calcitonine (CCP II) constitué de 21 acides aminés et dont les huit derniers sont différents de ceux du peptide carboxy-terminal I (ou *calcitonin*). Des anticorps ont été obtenus chez la souris contre ces huit derniers acides aminés. Cela a permis de réaliser un dosage plasmatique chez des patients atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) et quelques sujets témoins. Le CCP II était indétectable chez les témoins et dosable chez les patients atteints de ce cancer. Un examen histologique a aussi révélé une immunoréactivité dans les cellules C tumorales. La place du dosage radio-immunologique du CCP II dans le diagnostic et le suivi des patients atteints de CMT reste à déterminer.

- Rosenfeld MG, Mermod JJ, Amara SG, *et al.* Production of a novel neuropeptide encoded by calcitonin gene *via* tissue-specific RNA processing. *Nature* 1983 ; 304 : 129-35.
- Calmettes C. Le cancer médullaire de la thyroïde. *médecine/sciences* 1991 ; 7 : 22-9.
- Minvielle S, Giscard-Dartevelle S, Cohen R, *et al.* A novel calcitonin carboxy-terminal peptide produced in medullary thyroid carcinoma by alternative RNA processing of calcitonin/calcitonin gene related peptide gene. *J Biol Chem* 1991 ; 266 : 24627-31.