

■■■■ **Mutations dans la ligase 1 de l'ADN chez une malade à réparation déficiente de l'ADN.** L'association de déficits héréditaires de la réparation de l'ADN (les réparatoses) avec des défauts immunitaires est bien connue. On peut citer l'ataxie-télangiectasie et le syndrome de Bloom. Il devrait exister une anomalie d'une enzyme de ligation de l'ADN ; comme la ligase 1 est la plus abondante, dans les cellules en prolifération, Webster *et al.* (Royaume-Uni) l'ont analysée dans les fibroblastes provenant d'une jeune fille décédée à 19 ans d'un syndrome comprenant retard de croissance, déficit immunitaire, macrocytose et hépatomégalie [1]. Le séquençage de l'ADN de la ligase 1 montra deux mutations [2] : l'allèle maternel portait une mutation Arg 771 → Trp ; celle-ci était présente chez deux frères bien portants de la maladie. L'autre allèle portait une mutation Glu 566 → Lys. Les frères ne la présentaient pas, et, le père étant décédé, il est impossible de dire si elle était héritée du père ou apparue *de novo*. Les deux mutations siégeaient en des régions très conservées. Les hétérozygotes sont cliniquement sains et il s'agit donc d'une affection récessive. Le problème nosologique de cette observation reste entier. La ressemblance clinique avec le syndrome de Bloom est certaine, mais tous les efforts pour découvrir une anomalie de la ligase 1 y ont échoué [2]. Y a-t-il altération post-traductionnelle de cette enzyme, ou intervention d'une autre ligase ? en attendant la réponse, ce cas semble actuellement le seul à présenter des mutations sur une enzyme dont la fonction soit connue.

[1. Webster ADB, *et al. Lancet* 1992 ; 339 : 1508-9.]

[2. Barnes DE, *et al. Cell* 1992 ; 69 : 495-503.]

■■■■ **L'hémophilie B Leyden.** Le facteur IX Leyden provoque une hémophilie B très particulière puisque, sévère dans l'enfance, elle se résout presque complètement après la puberté (*m/s n° 7, vol. 6, p. 710*). Ces malades ont une mutation localisée dans la région du promoteur ou au début de la région codante (- 20, - 6, + 6, + 8, + 13) [1]. Un nou-

veau malade, dit hémophilie B Brandenburg, avec une mutation en - 26, ne s'améliora pas à la puberté. Une équipe internationale [2] entreprit de comprendre pourquoi les mutations - 20 et - 26 avaient des conséquences différentes, en étudiant l'influence de ces mutations sur la transcription. Les auteurs constatèrent, avec d'autres [3] que ces mutations détruisent un site de liaison du facteur hépatique LF-A1-HNF4. Ils ont en outre observé que le promoteur contient une séquence ressemblant à un élément de réponse aux androgènes (ARE) qui va de - 36 à - 22, incluant donc la position - 26 mais non - 20. Des expériences de fixation et de compétition ont montré que cet ARE est fonctionnel, bien que moins actif sur celui du gène de la protéine de liaison prostatique. On voit ainsi que des différences de position minimales, dans une région non codante, peuvent conduire à des tableaux cliniques divergents.

[1. Giannelli F, *et al. Nucl Acid Res* 1991 ; 19 : 2193-?.]

[2. Rennen MJ, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 6300-3.]

[3. Crooley M, *et al. Science* 1992 ; 257 : 377-9.]

■■■■ **Les lésions moléculaires de la maladie de Norrie.** Les maladies de la rétine sont décidément à l'ordre du jour. Après la rétinite pigmentaire, après la choroidéramie (*m/s n° 7, vol. 8, p. 740*), c'est au tour de la maladie de Norrie de voir sa lésion génétique élucidée. Cette affection se caractérise par une cécité congénitale liée à une dysplasie rétinienne avec absence de différenciation. Dans les 2/3 des cas s'ajoute un retard mental, dans 1/3 une perte de l'audition ; la gravité du tableau clinique est variable, y compris à l'intérieur d'une même famille. Il s'agit d'une maladie récessive liée au sexe ; mais alors que le gène de la choroidéramie siège sur le bras long de l'X, c'est sur la partie proximale du bras court qu'est celui de la maladie de Norrie. Les progrès récents sont essentiellement dus à deux groupes, l'un anglo-américain [1, 2], l'autre international européen [3]. Ces progrès ont été rendus possibles par l'existence de délétions cytogénétiques ou submi-

croscopiques ; elles ont permis, dans un premier temps, à Sims *et al.* [1] de définir un segment de 150 kb, immédiatement proximal par rapport aux deux gènes de monoamine-oxydase A et B, très voisins mais qui ont été mis hors de cause dans la responsabilité de la maladie. C'est à l'aide de ces délétions, et en partant de banques d'ADNc préparées à partir de rétines adultes ou fœtales, que les deux groupes [2, 3] ont isolé un ADNc codant pour une protéine de 133 acides aminés. Cet ADNc détecte des séquences génomiques s'étendant sur 40 à 50 kb et comprenant au moins 3 introns. Ces séquences sont partiellement délétées chez plusieurs malades. On peut noter qu'une délétion de 150 kb englobant le gène dans son entier s'accompagne d'une évolution relativement bénigne. On trouve un messenger notamment dans la rétine, puis, moins abondant, dans la choroïde. Sa présence chez le fœtus fait penser que la protéine intervient dans le développement de l'œil.

La protéine est de petite taille, compte un grand nombre de résidus polaires, est dépourvue de peptide signal ; elle devrait être soluble. Il est actuellement impossible, d'après sa structure, de préciser sa fonction. Surtout, elle ne comporte aucune similitude avec aucune séquence connue, ce qui est, semble-t-il [4] le cas de nombre de protéines qu'on ne trouve que dans le système nerveux. Certains auteurs attachent aux protéines qui constituent le premier exemple d'une classe probablement nouvelle le nom de « protéines pionnières ». Pour tenter de connaître sa fonction, on s'efforcera de préparer l'équivalent murin et d'en pratiquer la transgénèse destinée à obtenir une hyperexpression ou une inactivation du gène. Enfin, ce gène pourrait être en cause dans plusieurs syndromes visuels rattachés au bras court de l'X mais non encore identifiés sur le plan moléculaire.

[1. Sims KB, *et al. Hum Molec Genet* 1992 ; 1 : 83-9.]

[2. Chen ZY, *et al. Nature Genet* 1992 ; 1 : 204-8.]

[3. Berger W, *et al. Nature Genet* 1992 ; 1 : 199-203.]

[4. Adams MD, *et al. Science* 1991 ; 252 : 1651-6.]