

marquent manifestement une date importante dans les études de génétique pathologique ; il est en effet très souvent possible, grâce à la mise au point de systèmes sélectifs particuliers, de sélectionner des phénotypes cellulaires rares, conséquences de mutations spontanées ou provoquées qui peuvent n'intéresser qu'une cellule sur plusieurs millions. La possibilité maintenant démontrée de produire des animaux à partir de ces cellules mutées augmente dans des proportions immenses le champ de la génétique des mammifères [5].

A.K.

1. Cavard C, Grimbert G, Chasse JF, *et al.* Correction d'un déficit enzymatique murin par transfert de gène. *médecine/sciences* 1987 ; 3 : 38-40.
2. Sifers RN, Carlson JA, M Clift S, *et al.* Tissue-specific expression of the human α 1-antitrypsin gene in transgenic mice. *Nucl Acid Res* 1987 ; 15 : 1459-74.
3. Hooper M, Hardy K, Handyside A, Hunter S, Monk M. HGPRT-deficient (Lesch-Nyhan) mouse embryos derived from germline colonization by cultured cells. *Nature* 1987 ; 326 : 292-5.
4. Kuehn M, Bradley A, Robertson EJ, Evans MJ. A potential animal model for Lesch-Nyhan syndrome through introduction of HGPRT mutations into mice. *Nature* 1987 ; 326 : 295-8.
5. Hogan B. Engineering mutant mice. *Nature* 1987 ; 326 : 240-1.

■ ■ ■ BRÈVES ■ ■ ■

■ ■ ■ Le réarrangement préalable des gènes d'immunoglobuline n'est pas indispensable à l'accumulation des mutations somatiques. De telles mutations s'accumulent en effet au niveau d'un transgène kappa non réarrangé ; elles n'intéressent cependant que les segments codant pour les régions variables, et non ceux codant pour les régions constantes. Ces résultats suggèrent la présence, au niveau des gènes d'immunoglobuline, d'un « mutateur » spécifique de certaines séquences.

[O'Brien PL, *et al.* *Nature* 1987 ; 326 : 405-9.]

m/s n° 6 vol. 3, juin 87

Le locus de la fibrose kystique identifié ?

Le gène de la mucoviscidose (fibrose kystique du pancréas, CF), a été localisé en 1985 par plusieurs groupes sur le chromosome 7 en 7 q22-31. Les marqueurs les plus proches connus jusqu'à présent (J3.11 et l'oncogène met) encadrent probablement le locus CF. Le groupe londonien de Williamson a transféré de l'ADN contenant le gène met activé et vraisemblablement le locus CF dans des fibroblastes de souris par la technique de « transfert de chromosome ». Relatant ces résultats en janvier dernier (m/s n° 1, vol. 3, p. 47), nous laissons espérer des progrès qui ont été encore plus rapides que prévu. La même équipe [1] a en effet réussi à préparer une lignée de cellules CIId, dont la contribution humaine est limitée à 10⁶ paires de bases, provenant du chromosome 7 et contenant met. Pour éviter une fastidieuse « marche sur le chromosome » à partir de met, les auteurs ont mis en œuvre une technique basée sur une hypothèse de Bird [2]. De nombreux gènes codant pour des protéines sont précédés par une région d'ADN riche en dinucléotides CpG non méthylés, sensibles à des enzymes de restriction spécifiques dont le modèle est HpaII, d'où leur nom d'îlots HTF (HpaII tiny fragments). On peut ainsi obtenir électivement des segments d'ADN contenant des gènes, que l'on insère dans des cosmides. Au terme d'une procédure complexe, deux clones XV-2a et CS7 ont été isolés ; ils répondaient aux critères des îlots HTF et pouvaient être localisés entre J3.11 et met. Présentant un polymorphisme de restriction, ils ont permis une étude de liaison génétique dans des familles porteuses du gène CF. Le taux de recombinaison très faible, surtout pour le marqueur CS7, conduit à penser que la distance de CF à chacun des deux marqueurs ne dépasse pas 10 kilobases.

Deux arguments sont en faveur de l'existence d'un locus fonctionnel dans la région d'ADN étudiée. Les deux clones isolés s'hybrident à l'ADN de nombreux mammifères et du poulet, mon-

trant que ces séquences sont bien conservées. Surtout, un cosmide contenant ces clones s'hybride en Northern blot à des messagers abondants dans le poumon, le rein et l'intestin, distribution tissulaire qu'on pourrait attendre d'un gène CF. Il reste à en pratiquer l'identification définitive, et à en analyser les anomalies dans la mucoviscidose. Notons que, parmi ces anomalies, ne semblent pas figurer de délétions, contrairement à ce que l'on a trouvé dans la myopathie de Duchenne.

J.-C.D.

1. Estivill X, Farrall M, Scambler PJ, *et al.* A candidate for the cystic fibrosis locus isolated by selection for methylation-free islands. *Nature* 1987 ; 326 : 840-5.
2. Bird AP. CpG rich islands and the function of DNA methylation. *Nature* 1986 ; 321 : 209-13.

■ ■ ■ BRÈVES ■ ■ ■

■ ■ ■ La protéine kinase C est inhibée par les lysosphingolipides, qui dérivent des sphingolipides correspondants par hydrolyse de l'acide gras couplé à la sphingosine. La protéine kinase C (m/s n° 5, vol. 1, p. 255) est très abondante dans le système nerveux. Au cours des sphingolipidoses, maladies dues à des déficits en enzymes des lysosomes qui dégradent les sphingolipides, les lysodérivés s'accumulent en même temps que les sphingolipides d'origine qui, par eux-mêmes, ne sont pas toxiques. Hannun et Bell proposent donc comme hypothèse générale l'inhibition de la protéine kinase C pour expliquer les troubles graves, souvent neurologiques, que provoquent ces maladies.

[Hannun YA, Bell RM. *Science* 1987 ; 235 : 670-4.]

■ ■ ■ Les « empreintes digitales » d'ADN permettent aujourd'hui d'identifier n'importe quel individu à l'exception des jumeaux monozygotes. Des auteurs belges viennent de faire une découverte surprenante : on peut arriver au même résultat en utilisant comme sonde, non plus des séquences humaines hypervariables, mais de l'ADN du bactériophage M 13, couramment utilisé comme vecteur en génie génétique. Un fragment de M 13 de 280 paires de bases, contenant un motif répétitif de 15 paires de bases, est hybridé à l'ADN humain — ou d'autres mammifères — par la technique du *Southern blot*. Il fournit dans ces conditions un ensemble complexe de bandes polymorphes, caractéristique de chaque individu. Cette observation originale, et apparemment facile à faire, avait jusqu'à présent échappé aux chercheurs, parce que l'on ajoutait systématiquement de l'ADN de sperme de poisson dans la réaction d'hybridation pour noyer les appariements non spécifiques ; or cette addition fait disparaître le phénomène. On peut finalement considérer comme remarquable une conservation de séquence qui rend un bactériophage capable de s'hybrider avec de l'ADN de mammifères.

[Vassart G, et al. *Science* 1987 ; 235 : 683-4.]

■ ■ ■ Une lignée cellulaire humaine (HepG2) permet la replication du virus de l'hépatite B (VHB). Cette lignée, dérivée d'un hépatoblastome humain et synthétisant plusieurs protéines spécifiques des hépatocytes adultes, a été transfectée par un plas-

mide contenant plusieurs copies de l'ADN viral. Certains des clones cellulaires obtenus produisent des particules virales complètes. Ce résultat est important car la disposition d'un modèle cellulaire d'infection par le virus de l'hépatite B sera très utile pour développer les recherches sur des produits antiviraux.

[Sells MA, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987 ; 84 : 1005-9.]

■ ■ ■ Des cellules provenant de cerveaux de sujets atteints de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ont été injectées dans le cerveau de souris ou de hamsters. Toutes les cultures (au nombre de 21) établies à partir des cerveaux infectés sont devenues immortelles, contrairement à celles établies à partir de témoins. Ces cultures étaient également tumorigènes pour la souris nude. Les auteurs suggèrent que l'agent de la maladie exerce un effet direct sur le génome de l'hôte par des mécanismes analogues à ceux des rétrovirus à action lente (lentivirus).

[Manuelides EE, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987 ; 87 : 871-5.]

■ ■ ■ Une autogreffe de médullosurrénale a été pratiquée chez deux sujets de 35 et 39 ans, atteints d'une maladie de Parkinson rebelle à la L-dopa, par une équipe mexicaine [1]. Les fragments ont été placés dans le ventricule latéral droit au contact du noyau caudé. En quelques semaines, rigidité et tremblement ont régressé et, après respectivement 3 et 10 mois, l'état clinique est presque normal. Bien que la greffe ait été faite seulement du côté droit, l'amélioration est bila-

térale. Deux hypothèses sont émises quant au mécanisme [2] : différenciation des cellules médullosurrénales en neurones dopaminergiques, ou action trophique induisant la régénération des neurones du corps strié, ces mécanismes ayant tous deux été observés en expérimentation animale. Ces résultats remarquables ne manqueront pas de soulever un vif intérêt et devraient être rapidement étendus à des malades plus âgés.

[1. Madrazo I, et al. *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 831-4].

[2. Moore RY, et al. *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 872-3].

■ ■ ■ Les individus homozygotes pour la maladie de Huntington ne sont pas plus gravement atteints cliniquement que les hétérozygotes. Telle est la conclusion tirée de l'étude d'une vaste famille vénézuélienne. Grâce à une liaison génétique avec un haplotype déterminé (on sait que le gène de la maladie est situé sur le chromosome 4), on a pu reconnaître des homozygotes certains et éliminer l'hypothèse qu'une homozygotie serait létale. La maladie de Huntington serait le premier exemple de maladie dominante vraie, une dose simple du gène pathologique ayant le même effet qu'une dose double. Cette conclusion serait importante pour le mécanisme de l'affection : en effet elle ne serait pas due à la perte d'une activité biologique mais plus probablement à un changement d'action régulatrice que pourrait exercer une protéine anormale, même à l'état hétérozygote.

[Wexler NS, et al. *Nature* 1987 ; 326 : 194-7.]