

■■■ La mutation ponctuelle d'une protéine, la cystatine C, a été identifiée comme responsable de la forme islandaise du syndrome héréditaire d'hémorragies cérébrales. *m/s* a décrit (n° 9, vol. 2, p. 528) cette affection autosomique dominante, s'accompagnant du dépôt d'une protéine basique dite gamma-trace ou cystatine C, parce qu'elle possède une action inhibitrice sur les protéases à cystéine. À côté de la forme islandaise on a décrit une forme néerlandaise, génétiquement différente (*m/s* n° 10, vol. 3, p. 624), et tout récemment une forme japonaise. Dans la forme islandaise la mutation consiste en un remplacement d'une leucine par une glutamine au codon 68 de cette chaîne de 110 acides aminés. Palsdottir *et al.* [1] viennent de décrire une méthode permettant de reconnaître l'ADN porteur de la mutation. Celle-ci abolit un site de restriction de l'enzyme Alu I. L'ADN muté montre ainsi une bande de 630 paires de bases au lieu de la taille normale de 600. Les sujets atteints de cette maladie dominante, qui sont des hétérozygotes, possèdent les deux bandes 630 et 600, les témoins seulement la bande 600. Les auteurs ont retrouvé l'anomalie chez les 22 malades, appartenant à huit familles, qu'ils ont examinés, contre aucun parmi les parents sains et les témoins. Cette unicité de la lésion moléculaire rend probable l'existence d'un effet fondateur à l'origine de la mutation. Il est de plus possible, par cette méthode, de détecter parmi les sujets à risque ceux qui sont destinés à subir les accidents, et sans doute aussi de proposer un diagnostic prénatal. Quant au mécanisme par lequel la mutation provoque un dépôt de substance amyloïde, il est encore incertain : on invoque, soit une sensibilité accrue à la protéolyse, soit une accumulation intracellulaire par défaut de sécrétion. [1. Palsdottir A, *et al. Lancet* 1988, ii : 603-4.]

■■■ La micro-albuminurie est un marqueur du risque cardiovasculaire chez les diabétiques, mais aussi chez les sujets non diabétiques. La présence d'une micro-albuminurie excessive (supérieure à 20 µg/min) chez le diabétique insulino-dépendant fait redouter l'évolution vers une néphropathie diabétique confirmée (marquée par une protéinurie et une « macro-albuminurie » supérieure à 200 µg/min). En outre, la prévalence de la maladie coronaire est plus élevée chez les diabétiques non insulino-dépendants ayant une micro-albuminurie. Yudkin *et al.* [1] ont étudié 187 sujets âgés de plus de 40 ans, sélectionnés parmi ceux participant à l'*Islington Diabetes Survey*; 171 d'entre eux n'étaient pas diabétiques. Les sujets ayant une micro-albuminurie excessive ont une fréquence plus grande de maladie coronaire (74 % contre 32,9 % chez les autres) et de maladie vasculaire périphérique (définie par une pression artérielle systolique plus basse à la cheville qu'au bras) (44 contre 9,7 %), et une mortalité accrue (33 contre 2 %) avec un recul moyen de 3,6 ans. La valeur prédictive de la micro-albuminurie reste forte quand les autres facteurs connus de risque vasculaire sont pris en considération. Les valeurs présentées dans cette étude sont assez surprenantes ; les conclusions demandent à être confirmées par d'autres enquêtes, en s'entourant de précautions méthodologiques supplémentaires. La micro-albuminurie est-elle un marqueur de l'athérosclérose ? La perméabilité anormale des capillaires glomérulaires s'associe-t-elle à une perméabilité excessive aux substances plasmatiques des autres parois vasculaires ? [1. Yudkin JS, *et al. Lancet* 1988 ; 2 : 530-3.]

■■■ L'oncogène *mas* : le récepteur de l'angiotensine ! En 1986, l'équipe de Michael Wigler, de Cold Spring Harbor laboratory, isolait un nouvel

oncogène humain appelé *mas* [1]. Il était détecté en co-transfectant des fibroblastes de souris NIH 3T3 par un marqueur de sélection et de l'ADN humain d'une tumeur épidermoïde. Après sélection des cellules transfectées grâce au marqueur, celles-ci étaient injectées dans des souris *nude* qui développaient des tumeurs dont était isolé ce gène *mas*. Le gène cloné à partir de la tumeur de la souris *nude* avait un réarrangement de sa région 5', probablement responsable de son caractère transformant. Ce réarrangement était artificiel, s'étant produit lors de l'expérience de transfection et n'existant pas dans la tumeur humaine d'origine, comme cela est habituel avec ce type de technique. Un ADNc complet du gène *mas* a été transcrit en ARNm par l'équipe de M.R. Hanley (Cambridge, GB) et ces messagers ont été injectés dans des ovocytes de xénope qui ont alors exprimé un récepteur de l'angiotensine, provoquant l'apparition d'un courant transmembranaire stimulé par l'hormone [2]. Ce courant était bloqué par les antagonistes de l'angiotensine. L'identité entre le produit du gène *mas* et le récepteur de l'angiotensine a été confirmée par transfert dans des cellules de mammifères. Le messenger *mas* normal est surtout exprimé dans le cerveau, semblant indiquer qu'il code pour un récepteur neuronal de l'angiotensine. L'angiotensine stimule l'activité mitotique de cellules cultivées en milieu pauvre en sérum, donnant probablement la clef du pouvoir transformant de l'oncogène *mas*. Le récepteur de l'angiotensine est une protéine hydrophobe possédant sept hélices α transmembranaires. Il appartient ainsi à la famille des opsines et des récepteurs adrénergiques, muscariniques, de la 5 hydroxytryptamine et de la substance K.

[1. Young D, *et al. Cell* 1986 ; 45 : 711-719.]
[2. Jackson TR, *et al. Nature* 1988 ; 335 : 437-49.]