

■■■ **La rencontre des PEG et du syndrome de Silver-Russel.** La découverte d'un gène soumis à empreinte qui serait impliqué, selon toutes probabilités, dans le syndrome de Silver-Russel (SRS), un nanisme à début anténatal, est l'épilogue d'une double recherche, l'une clinique et l'autre biologique. Dans le SRS, ce retard de croissance survenant presque toujours de façon sporadique dans les familles, avec parfois asymétrie corporelle totale ou partielle, l'existence de jumeaux monozygotes concordants plaide en faveur d'une maladie génétique consécutive à une néomutation. Mais, jusqu'à la fin des années 1980, on ne disposait d'aucune piste génétique précise. Vers 1989, la découverte de quelques rares cas de disomie uniparentale maternelle du chromosome 7 avec nanisme type SRS fut une première indication [1]. Puis, dans une démarche inverse, en analysant 33 cas de SRS, deux disomies 7 furent trouvées [2]. L'hypothèse d'un gène soumis à empreinte et ne s'exprimant que sur le chromosome 7 paternel devenait donc vraisemblable. Enfin, un remaniement chromosomique avec point de cassure en 7q25 dans un cas sporadique de SRS pouvait orienter vers cette région. Pendant ce temps, et indépendamment, au Japon, un groupe comportant plusieurs équipes, entreprenait chez la souris la chasse aux *Peg* (pour *paternally expressed genes*). Et ce, grâce à une technique nouvelle permettant de sélectionner les gènes à expression monoallélique d'origine paternelle par hybridation soustractive. Cette méthode consiste à amplifier de façon équivalente les ADNc d'embryons normaux et d'embryons parthénogénétiques (donc dépourvus de gènes d'origine paternelle), puis à effectuer trois cycles de soustraction. L'hybridation qui est ensuite réalisée ne révèle que les gènes présents dans l'ADN des embryons normaux, et absents chez les parthénogénètes, c'est-à-dire les gènes exprimés d'origine pater-

nelle. Huit d'entre eux furent ainsi piégés, de *Peg1* à *Peg8*, dont plusieurs étaient déjà connus [3]. *Peg1* n'est autre que le gène *Mest* (pour *mesodermic specific transcript*). Or *Peg1/Mest* est localisé dans la région proximale du chromosome 6 murin homologue de la région 7q21-qter du chromosome 7 humain. Il est exprimé en grande quantité pendant le début de la période embryonnaire dans les tissus mésodermiques et certaines anomalies de ce gène ont un effet létal sur l'embryon de souris [4]. En criblant une bibliothèque d'ADNc de rein fœtal humain, ce même groupe japonais a pu isoler l'ADNc, puis le gène homologue humain *PEG1/MEST*. Grâce à un polymorphisme intragénique, et à partir de cinq familles informatives chez lesquelles il était possible de retrouver l'origine parentale de l'expression monoallélique dans des tissus mésodermiques de produits d'avortement, une expression uniquement paternelle fut retrouvée [5]. On ne connaît pas encore bien l'expression temporo-spatiale de ce gène qui, chez la souris, diminue considérablement à la fin de la période embryonnaire, mais on sait déjà que *PEG1/MEST* est faiblement exprimé dans le chorion; en revanche, il est retrouvé en grande quantité dans les môles hydatiformes (qui justement ont une double origine paternelle) [6]. Le gène *PEG1/MEST* code pour une enzyme catalytique de type hydrolase α/β . On suppose pour l'instant qu'elle pourrait métaboliser une substance jouant un rôle dans le développement et la survie des cellules mésodermiques. La confirmation définitive du rôle de *PEG1/MEST* dans le syndrome de Silver-Russel passe par la mise en évidence de mutations chez les malades et une invalidation du gène chez la souris. Notre attente sera sans doute de courte durée puisque PRESTO est le nom d'une des équipes du groupe japonais ayant entrepris cette recherche (pour *pre-cursory research for embryonic science and technology*). Dans l'avenir, il reste

à faire la chasse aux *Meg* (pour *maternally expressed genes*) en utilisant des embryons androgénètes au lieu de parthénogénètes [7], en se rappelant que, quoique logiques et intellectuellement attrayantes, les techniques d'hybridation soustractive qui doivent être utilisées dans ce type de recherche sont toujours très délicates.

- [1. Kotzot D, et al. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 583-7.]
- [2. Preece MA, et al. *J Med Genet* 1997; 34: 6-9.]
- [3. Kaneko-Ishino T, et al. *Nature Genet* 1995; 11: 52-9.]
- [4. Sado T, et al. *Dev Growth Differ* 1993; 35: 351-60.]
- [5. Kobayashi S, et al. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 781-6.]
- [6. Nishita Y, et al. *Genomics* 1996; 36: 538-42.]
- [7. Babinet C, et al. *Med Sci* 1989; 5: 8-15.]

SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE

Séance du 17 septembre 1997

Biologie des prions

Dominique DORMONT
(Commissariat à l'Énergie Atomique,
Fontenay-aux-Roses)

Introduction

Jean-Jacques FONTAINE
(École Vétérinaire, Maisons-Alfort)
L'encéphalopathie bovine
spongiforme et la tremblante
naturelle

Jean-Louis LAPLANCHE
(Hôpital Lariboisière, Paris)
Susceptibilité génétique aux
infections naturelles par les prions

Jean-Philippe DESLYS
(Commissariat à l'Énergie Atomique,
Fontenay-aux-Roses)
Notion de souche d'agents
transmissibles non conventionnels :
implications physiopathologiques

La séance aura lieu à 16 h,
Institut des Cordeliers
Amphithéâtre Bilski-Pasquier
15-21, rue de l'École-de-Médecine,
75006 Paris, France