Invalidation du gène *Smn* chez la souris. La recherche du gène responsable des amyotrophies spinales infantiles (SMA) a abouti à la mise en évidence de deux gènes candidats, *NAIP (neuronal apoptosis inhibitory protein)* et *SMN (survival motor neuron)*. Ces gènes candidats sont localisés dans une région dupliquée du bras long du chromosome 5. Le gène *SMN* est donc présent en deux copies, une version télomérique délétée dans 95 % des cas de SMA et une version centromérique, délétée chez 2 % à 3 % des porteurs hétérozygotes *(m/s n° 1, vol. 11, p. 149)*. De plus, les plus petites mutations intragéniques connues portent sur le gène *SMN* télomérique, suggérant que celui-ci est le gène directement impliqué dans les amyotrophies spinales. Cependant, la physiopathologie de la maladie n'est pas connue et de nombreuses questions restent posées. En effet, on aimerait comprendre le rôle potentiel de la copie centromérique ainsi que l'exclusivité de l'atteinte des cornes antérieures de la moelle alors que le gène *SMN* est largement exprimé dans une palette de types cellulaires non limitée aux neurones. L'organisation du génome murin de la région est très différente puisque la souris ne porte qu'un seul gène *Smn*. Il était donc tentant de créer un modèle murin de la maladie humaine. L'invalidation génique [1] de l'unique gène *Smn* de la souris révèle une létalité précoce, précédant le stade d'implantation utérine. Les embryons $Smn^{-/-}$ présentent un développement normal jusqu'au stade morula. A partir de 80 heures post-coïtum, les morula, bien que compactées, perdent leur caractère sphérique et ne présentent pas de blastocèle. Elles apparaissent par la suite désorganisées pour dégénérer vers 90 à 100 heures alors qu'une apoptose massive est décelée. Bien que l'absence d'expression de la protéine n'ait pas été vérifiée dans les embryons $Smn^{-/-}$, les auteurs en concluent donc une implication essentielle de la protéine Smn dans le développement et l'implantation embryonnaire. L'observation d'une forte expression du transcrit Smn dans les ovocytes de souris adultes permet de suggérer que la protéine Smn maternelle protégerait les embryons pendant les premières divisions cellulaires. Dans l'hypothèse où le gène centromérique compenserait en partie les mutations du gène télomérique chez l'homme, Schrank *et al.* ont comparé le nombre de motoneurones chez les souris sauvages et chez les hétérozygotes $Smn^{+/-}$. Aucune différence significative n'a été observée faisant penser qu'une réduction de moitié du dosage génique de *Smn* n'altère pas la survie des motoneurones. Une fois de plus, il faudra sans doute se tourner vers l'invalidation génique conditionnelle *(m/s n° 5, vol. 13, p. 698)* pour tenter d'obtenir un modèle murin pertinent de la maladie humaine.

[1. Schrank B, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 9920-5.]

Quand les femmes sauvent les hommes. Lorsqu'elles sont récessives, les maladies liées à l'X frappent lourdement le sexe masculin. Lorsqu'elles sont dominantes, c'est pire encore puisqu'elles tuent les garçons dans l'œuf. C'est pourquoi les familles d'hypoplasie dermique en aires* ou d'incontinentia pigmenti, par exemple, comptent deux fois moins de mâles. Et ces deux modes de transmission étaient jusqu'à présent considérés comme les seuls observés dans l'espèce humaine. Or, voici que rien n'est moins sûr, car une maladie liée à l'X semble échapper à l'un ou l'autre de ces modes : l'épilepsie avec retard mental (EFMR pour *epilepsy and mental retardation limited to females)* n'atteindrait que les femmes et épargnerait les hommes transmetteurs. Le caractère totalement inhabituel de ce mode de transmission méritait qu'on y portât quelque attention. La maladie en cause associe une épilepsie à un retard mental souvent sévère. Normales à la naissance, les filles atteintes présentent vers douze mois des convulsions apyrétiques qui deviennent de plus en plus fréquentes et s'accompagnent d'une régression psychomotrice. Puis les crises s'espacent et disparaissent mais le retard mental perdure toute la vie, accompagné de troubles du comportement. Les hommes ne présentent aucun trouble, même lorsqu'ils sont de toute évidence porteurs du gène anormal, puisqu'ils le transmettent à toutes leurs filles, ce qui confirme leur état de transmetteurs. Toutefois, les familles avec EFMR observées jusqu'alors étaient trop peu nombreuses pour qu'on puisse être certain d'un aussi étrange mode de transmission. Grâce à un *pedigree* portant sur cinq générations, une équipe américaine vient non seulement de confirmer l'intégrité phénotypique des hommes transmetteurs, mais aussi, par analyse de ségrégation, de localiser le gène en Xq22 [1]. Par quel(s) mécanisme(s) cette maladie peut-elle épargner les hommes ? Les auteurs proposent plusieurs hypothèses. (1) Un trouble de l'inactivation de l'X [2] causé par une modification en Xq22, région proche du centre inactivateur entraînerait chez les femmes une disomie fonctionnelle *(m/s n° 5, vol. 6, p. 481)* (comme dans le cas des syndromes de Turner avec X en anneau et porteuses de débilité mentale par disomie fonctionnelle d'un microchromosome X dépourvu de centre inactivateur). (2) Une interférence métabolique entre les produits des deux allèles, si bien que l'hémizygotie (ou l'homozygotie), n'aurait pas de conséquence pathogène. (3) Le gène impliqué coderait pour une protéine dont le cerveau masculin pourrait parfaitement se passer

** Zones d'aplasie dermique dispersées dans la peau par où le tissu cellulaire sous-cutané fait saillie.*

pour son développement ou son fonctionnement. (4) Enfin, il y aurait, sur le chromosome Y, un homologue fonctionnel actif dans toutes les cellules qui les protégerait, alors que chez les femmes, en raison de l'inactivation au hasard, approximativement la moitié des cellules n'exprimerait que le gène muté. Cette dernière hypothèse est d'autant plus séduisante que la région de l'X dans laquelle se trouve le gène en question est l'homologue d'une région de l'Y d'environ 4Mb. Or, ce grand segment est une acquisition récente au cours de l'évolution puisqu'on ne la retrouve pas dans les Y des grands singes anthropoïdes. Encore faut-il prouver que les gènes de cette région, et en particulier ce gène *EFMR*, sont effectivement soumis à l'inactivation. Car, à l'inverse de tous les autres gènes de l'X, la plupart des gènes communs aux gonosomes X et Y (cela est parfaitement démontré dans les régions pseudo-autosomiques) échappent en général à l'inactivation. C'est pourquoi, tant que le gène *EFMR* ne sera pas connu, nous en serons réduits à des conjectures. Mais celles-ci ont l'intérêt de bouleverser nos idées reçues, ce qui est toujours salutaire, et de nous démontrer une fois de plus que la femme est l'avenir de l'homme, ou – en l'occurrence, pour cette maladie neurologique grave –, sa rédemptrice, puisqu'en lui faisant cadeau, il y a quelques trois millions d'années, d'un segment d'X pour son Y, elle lui aura épargné au moins un des nombreux retards mentaux liés à l'X [3].

[1. Ryan SG, *et al. Nat Genet* 1997 ; 17 : 92-5.]
[2. Simmler M. *Med Sci* 1992 ; 8 : 972-8.]
[3. Page DC. *Nat Genet* 1997 ; 17 : 3.]

L'empreinte parentale du gène *UBE3A*, impliqué dans le syndrome d'Angelman, est limitée à certaines structures de l'encéphale. Lorsque toutes les preuves furent réunies permettant d'affirmer que le seul gène en cause dans le syndrome d'Angelman était *UBE3A*, chacun dut se rendre à l'évidence, mais avec réticence et perplexité. En effet, alors que cette maladie est unanimement reconnue comme étant soumise à empreinte, il était clair que, dans les tissus étudiés, le gène *UBE3A* s'exprimait de façon biallélique *(m/s n° 5, vol. 13, p. 721)*. De plus, on se demandait bien comment la perte de cette protéine ligase, produit du gène *UBE3A*, impliquée dans le catabolisme protéique de tous les tissus de l'organisme, pouvait se traduire par une maladie comme le syndrome d'Angelman, caractérisée uniquement par une encéphalopathie, donc strictement limitée au système nerveux. Certes, plusieurs hypothèses théoriques (non exclusives), selon des modèles existant dans la nature, étaient aussitôt proposées : promoteur spécifique, épissage alternatif, limitation de l'empreinte à un seul tissu. Les publications simultanées de trois équipes ayant emprunté des voies différentes et complémentaires viennent enfin nous fournir l'explication attendue : l'empreinte parentale, avec expression de l'allèle maternel, ne se produit que dans l'encéphale, et, pour être plus précis, ne s'exerce que dans certaines structures, essentiellement l'hippocampe et le cervelet (cellules de Purkinje). La première équipe (Stanford, CA, USA) put identifier deux promoteurs putatifs, P1 et P2, et montrer que l'expression monoallélique observée dans le cerveau n'était pas spécifique d'un promoteur [1]. Le second groupe (Harvard, USA) recensa plusieurs protéines isoformes provenant d'épissages alternatifs. En étudiant des cerveaux provenant de sujets atteints de syndrome d'Angelman et de Prader Willi, il put constater lui aussi que l'expression spécifique d'un allèle ne s'exerçait que dans le cerveau, et que l'expression de tous les sous-types d'ARNm était extrêmement réduite dans les cerveaux de sujets atteints de syndrome d'Angelman, comparativement aux cerveaux de sujets normaux, et aussi de Prader Willi (qui ne diffèrent pas, sur ce point, des sujets normaux) [2]. Enfin, une équipe anglo-américaine (Oxford, GB et Houston, TX, USA), grâce à un modèle animal, une souris porteuse d'une disomie paternelle (avec deux gènes *Ube3a* provenant du père et aucun de la mère : *Ube3a* × 2pat), put suivre en détail l'expression du gène dans l'encéphale au cours du développement embryonnaire et après la naissance chez des souris normales (*Ube3a* 1mat + 1pat) et chez les souris Angelman *(Ube3a* × 2pat). Bien que l'examen histologique de l'encéphale des souris Angelman (comme celui des enfants atteints de ce syndrome) soit normal, l'expression d'*Ube3a* est absente (ou extrêmement réduite) dans les neurones de l'hippocampe, les cellules de Purkinje et les cellules mitrales du bulbe olfactif [3]. En attendant de connaître le mécanisme précis (par séquences promotrices ou stimulatrices préférentiellement actives sur le chromosome maternel ?) de cette empreinte sélective dans quelques structures nerveuses seulement, et de la relier aux signes cliniques de l'encéphalopathie gravissime du syndrome d'Angelman, nous ne saurions trop recommander à nos lecteurs de lire cet excellent travail qui est une grande première dans l'étude des mécanismes d'empreinte parentale dans les structures encéphaliques.

[1. Vu TH, Hoffman AR. *Nat Genet* 1997 ; 17 : 12-3.]
[2. Rougeulle C, *et al. Nat Genet* 1997 ; 17 : 14-5.]
[3. Albrecht U, *et al. Nat Genet* 1997 ; 17 : 75-7.]

***ABCR*, l'ABC des dystrophies rétiniennes.** La maladie de Stargardt (STGD1) est la plus fréquente des

dystrophies rétiniennes héréditaires. De transmission récessive autosomique, elle se manifeste par une dégénérescence maculaire se traduisant par une baisse de la vision centrale, survient entre 7 et 12 ans et évolue rapidement [1]. Le gène en cause, localisé en 1p21-13, vient d'être identifié. Il code pour une de ces protéines transmembranaires de la superfamille ABC qui possèdent en commun une cassette de fixation de l'ATP. Le spectre des substrats que ces transporteurs véhiculent à travers les membranes est si vaste que *médecine/sciences* en a fait état à plusieurs reprises, à propos de l'adrénoleucodystrophie [2], de la glycoprotéine P et de la protéine CFTR [3], et de l'apoptose *(m/s n° 5, vol. 12, p. 663)*, entre autres. La découverte du gène impliqué dans la maladie de Stargardt, faite par un groupe de chercheurs américains (Houston TX, Frederick MD, Harvard MA, Salt Lake City UT) était bien méritée puisque ce même groupe avait réussi à caractériser l'an passé 21 membres de cette superfamille ABC [4]. Le gène qui vient d'être isolé code pour une protéine retrouvée uniquement, par hybridation *in situ*, dans les cellules photoréceptrices [5]. Il fut appelé *ABCR*, puisqu'il code pour un transporteur spécifique de la rétine. D'abord localisé en 1p21-p13, précisément dans la région où se situe le gène de STGD1 *(m/s n° 12, vol. 9, p. 1418.)* [6], son implication fut confirmée par la découverte, dans 48 familles atteintes de maladie de Stargardt, de 19 mutations (dispersées sur les 21 exons étudiés). Sa fonction précise n'est pas encore connue avec certitude, mais l'accumulation de lipofuscine dans les cellules de l'épithélium rétinien et la localisation de son produit, ABCR, dans le segment externe des bâtonnets rendent très probable un défaut de transport des rétinoïdes [7]. Et ce n'est pas tout : le gène *ABCR* est aussi en cause dans une autre maladie oculaire, beaucoup plus commune : la dégénérescence maculaire liée à l'âge (AMD), qui atteint 30 % des gens de 75 ans et plus et qui était surtout perçue comme une maladie multifactorielle *(m/s n° 2, vol. 11, p. 295)*. La même équipe vient en effet de trouver, à l'état hétérozygote chez des sujets AMD, des mutations présentes à l'état homozygote chez des malades atteints de maladie de Stargardt [8]. Elle en a trouvé d'autres, dispersées dans l'ensemble du gène mais plutôt situées dans la région 3' et respectant les régions de liaison à l'ATP, alors que les mutations STGD1 touchent préférentiellement ce secteur. Il s'agit principalement de mutations faux-sens qui pourraient entraîner la formation de protéines anormales s'accumulant progressivement dans les bâtonnets. L'hypothèse d'un locus de susceptibilité dominant est la plus probable puisque aucun malade AMD n'était porteur de plus d'une mutation. Cinquante pour cent des sujets ainsi dépistés avaient un parent du premier ou du second degré atteint. Il ne fut pas possible d'établir de corrélations entre les mutations et les formes cliniques car des mutations identiques furent observées dans des formes sèches (ou atrophiques) et dans des formes humides (ou exsudatives) à des âges s'étalant de 61 à 82 ans. Mais, déjà, on entrevoit la possibilité d'un diagnostic présymptomatique chez les individus à haut risque. Il se justifierait pour permettre un dépistage plus précoce et l'instauration de stratégies de prévention et de traitement. Il reste encore à trouver des mutations d'*ABCR* dans d'autres maladies, réputées alléliques de STGD1, comme la RP19, une forme de rétinite pigmentaire autosomique récessive, et la maladie à *fundus flavimaculatus* observée parfois chez des sujets appartenant à des familles de STGD1 et qui ne se différencie guère de la maladie de Stargardt que par son début plus tardif. Nous pourrons ainsi en savoir encore plus sur la protéine ABCR. Elle doit jouer un rôle dans la phototransduction car elle est phosphorylée sous l'action de la lumière et elle ressemble fort à la protéine Rim (RmP), de fonction encore inconnue mais qui est co-localisée avec la RDS/périphérine à la partie périphérique des bâtonnets. Ainsi, la confusion initiale régnant dans les dystrophies rétiniennes, qui avait jadis conduit Jean-Claude Dreyfus à les comparer à un véritable « potpourri » *(m/s n° 4, vol. 9, p. 478)* fait place aujourd'hui à une classification de plus en plus claire basée sur la compréhension des mécanismes physiopathologiques de ce sens, la vue, plus précieux que la prunelle de nos yeux.

[1. Kaplan J, *et al. Med Sci* 1995 ; 11 : 325-35.]
[2. Mosser J, *et al. Med Sci* 1993 ; 9 : 319-21.]
[3. Lepage P, Gros P. *Med Sci* 1995 ; 11 : 357-664.]
[4. Allikmets R, *et al. Hum Mol Genet* 1996 ; 5 : 1649-55.]
[5. Allikmets R, *et al. Nat Genet* 1997 ; 15 : 236-46.]
[6. Kaplan J, *et al. Nat Genet* 1993 ; 5 : 308-11.]
[7. Sun H, Nathans J. *Nat Genet* 1997 ; 17 : 15-6.]
[8. Allikmets R, *et al. Nat Genet* 1997 ; 15 : 1805-8.]

Les gènes *DAZ*, la spermatogenèse et l'ICSI : des problèmes en perspective. Dans la région euchromatique du bras long de l'Y appelée AZF (facteur azoospermique), outre les séquences TSPY *(testis specific protein on the Y) (m/s n° 3, vol. 10, p. 344-5* et *n° 2, vol. 13, p. 272)*, se trouvent deux groupes de gènes, les uns de la famille *RBM1 (RNA binding motif gene)* et les autres de la famille *DAZ (deleted in azoospermia)/ SPGY (spermatogenesis on Y)* qui codent pour des protéines liant l'ARN [1]. Les nombreuses délétions observées dans les sous-régions AZF chez des hommes atteints d'azoospermie ou d'oligospermie sévère justifiait ces dénomi-

nations mais, jusqu'à présent, on n'avait aucune preuve de la responsabilité d'un de ces gènes dans l'infertilité des hommes porteurs de ces délétions. Le gène *DAZ* avait cependant retenu particulièrement l'attention pour d'excellentes raisons: (1) il est apparenté au gène *boule* indispensable à la spermatogenèse chez la drosophile; (2) un gène *DAZ* autosomique humain (*DAZH)* situé sur le chromosome 3 est transcrit en abondance dans le testicule adulte et, en plus faible quantité, dans l'ovaire; (3) les gènes *DAZ* et *DAZH* sont d'acquisition récente au cours de l'évolution: d'après l'étude des analogies de séquences chez les primates, elle se situerait juste avant la séparation Orang-outan-Homme; (4) il existe un analogue murin *Dazla* (pour *DAZ like autosomal*) localisé sur le chromosome 17 murin, qui a peu d'identité de séquences mais dont il était particulièrement intéressant de connaître les fonctions. Sa localisation autosomique facilitant son invalidation, une équipe anglaise vient de la réussir en remplaçant une partie du gène par un marqueur de résistance à la néomycine [3]. La délétion respecte le motif de reconnaissance de l'ARN et doit entraîner la production d'une protéine tronquée. Cette mutation ciblée, obtenue en cellules ES par recombinaison homologue, fut utilisée pour obtenir des mâles chimériques et, dans leur descendance, des sujets hétérozygotes et homozygotes pour la délétion. Chez les mâles homozygotes, on observa une réduction d'un tiers de la taille des testicules, l'absence de sperme dans l'épididyme et, à l'histologie testiculaire, une absence complète de cellules germinales au-delà du stade spermatogonie. Chez les mâles hétérozygotes, il existe une oligospermie avec tératospermie (60 % de formes anormales contre 20 % chez les mâles normaux). La protéine codée par le gène *Dazla*, mise en évidence à l'aide d'anticorps, est absente des extraits testiculaires des mâles homozygotes pour la délétion. Sur coupe de testicule normal, on la trouve dans les cellules germinales, surtout dans les spermatocytes au stade pachytène, mais aussi au stade préleptotène et zygotène, ainsi que dans les spermatogonies de type B. Contrairement à ce qu'on attendait, et alors que la protéine RBM est nucléaire, la localisation de la protéine Dazla est clairement cytoplasmique. Outre sa répartition dans le cytoplasme des cellules germinales mâles, l'immunofluorescence révèle qu'elle est aussi présente dans le cytoplasme des ovocytes des ovaires embryonnaires et prépubertaires et que, dans le follicule adulte, elle est située en périphérie du cytoplasme. Cette protéine est donc nécessaire au développement des cellules germinales dans les gonades ainsi qu'à leur survie. La tératospermie existant chez les mâles hétérozygotes suggère, pour la spermatogenèse, une dépendance vis-à-vis de la quantité de protéine produite. Chez l'homme, il ne sera pas facile de l'apprécier en raison de la fréquence élevée des formes anormales présentes dans le sperme de sujets normaux. Mais il y a tout lieu de penser que les gènes *DAZ* humains interviennent aussi dans le développement et la survie des cellules germinales. Si cette hypothèse se confirme, elle n'aura pas qu'un intérêt fondamental. Pour les hommes atteints d'oligotératospermie sévère et porteurs d'une délétion de *DAZH*, le recours à l'ICSI *(intracytoplasmic sperm injection)*, impliquera la certitude de la transmission de l'infertilité à la moitié de leur descendance mâle. En viendront-ils alors à réclamer un diagnostic préimplantatoire ? Voilà qui risque de faire peser, sur les indications de l'ICSI, de nouveaux et délicats problèmes éthiques.

[1. Bourgeron T, *et al. Med Sci* 1996; 12 (suppl n° 11) : I-VIII.]
[2. Saxena R, *et al. Nat Genet* 1996; 14: 292-9.]
[3. Ruggiu M, *et al. Nature* 1997; 389 : 73-7.]

Accès à la base de donnée internationale en Immunogénétique : IMGT/LIGM-DB

La base de données IMGT/LIGM-DB (Immunoglobulines et Récepteurs T) qui, avec HLA-DB (Julia Bodmer, ICFR, Londres), appartient à la base de données internationale ImMunoGeneTics IMGT, est accessible, depuis le 10 juillet 1995, sur le serveur WWW du CNUSC ***(http://imgt.cnusc.fr:8104)***. IMGT/LIGM-DB contient à ce jour plus de 9 000 séquences (6 860 séquences d'immunoglobulines et 2 410 de récepteurs T) de 61 espèces différentes. Les fichiers à plat des séquences annotées (900) sont accessibles sur les serveurs ftp anonyme *(ftp.ebi.ac.uk/pub/databases/imgt)* et WWW *(ftp://ftp.ebi.ac.uk/pub/databases/ imgt)* d'EMBL-EBI, depuis le 24 juin 1995.

Contact :
Pr. Marie-Paule Lefranc, Coordinateur de IMGT
Tél. : 67.61.36.34. Fax : 67.04.02.31/45.
E-mail : lefranc@ligm.crbm.cnrs-mop.fr