

■■■ Une mutation de l'ADN génomique corrigée par l'« oligonucléotide magique ». Un *flash de médecine/sciences* signalait récemment la conversion efficace d'un gène muté par un oligonucléotide « magique », activé par son caractère chimère RNA-DNA, et protégé aux extrémités contre une dégradation exonucléolytique (*m/s n° 5, vol. 11, p. 652*). Ce premier travail avait été fait sur un gène extrachromosomique présent sur un plasmide. La même équipe apporte aujourd'hui la première démonstration de correction d'un ADN génomique [1]. La mutation drépanocytaire, A → T au niveau du 6^e codon de la β-globine, a été choisie comme le prototype classique. Un oligonucléotide chimère correcteur a été introduit par des liposomes dans des cellules lymphoblastoïdes homozygotes pour la mutation β^S. La correction, contrôlée par la disparition d'un site de restriction et par séquence, est fonction de la dose, les résultats ont été observés jusque dans 50 % des cellules. La mutation inverse est aussi possible. La spécificité est complète : le gène δ-globine, homologue mais non identique, n'est pas modifié. Aucun pouvoir mutagénique plus général, recherché au niveau du chromosome X, n'a été retrouvé. Il est sûrement prématuré de voir là « la » méthode de thérapie génique et le moyen de traiter une drépanocytose. L'efficacité semble varier selon le type de cellules. Chaque cas particulier demandera une étude spécifique. Le futur est cependant ouvert à l'imagination et à l'ingéniosité.

[1. Cole-Strauss A, *et al. Science* 1996 ; 273 : 1386-9.]

■■■ Vers la correction métabolique de la maladie de Fabry ? La maladie de Fabry est une maladie lysosomale récessive liée à l'X, caractérisée par le défaut d'α-galactosidase A (α-gal A). Les glycolipides non métabolisés s'accumulent dans les tissus et, notamment, dans les vaisseaux, entraînant des complica-

tions cardio-vasculaires et rénales. Comme pour d'autres maladies lysosomales [1], la correction du déficit enzymatique peut être envisagée. J.E. Medin *et al.* (NIH, Bethesda, MD, USA) apportent des informations sur le transfert *in vitro* de l'α-gal A [2]. Un vecteur recombinant rétroviral a été construit qui assure une infection efficace des cellules et une expression de l'activité α-gal A humaine. Ce vecteur permet la correction du déficit enzymatique de plusieurs types cellulaires prélevés chez des malades atteints de maladie de Fabry. Le virus entraîne l'expression et la sécrétion d'une forme d'α-gal A ; l'enzyme est captée par les cellules voisines non modifiées, par l'intermédiaire de récepteurs mannose-6-phosphate [1]. La captation de cette forme sécrétée d'α-gal A est observée dans des fibroblastes et dans des cellules hématologiques, provenant de malades atteints. Ces informations sont encourageantes : on peut concevoir la correction du déficit enzymatique, chez l'animal puis chez l'homme, à l'image de ce qui a déjà été réalisé dans certaines mucopolysaccharidoses (*m/s n° 6, vol. 11, p. 906*).

[1. Poenaru L. *médecine/sciences* 1996 ; 12 : 35-46.]

[2. Medin JA, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1996 ; 93 : 7917-22.]

■■■ Un avantage sélectif pour des cellules souches transfectées par un gène correcteur ? Le ciblage d'une thérapie génique sur les cellules souches hématopoïétiques totipotentes capables de différenciations multiples serait une approche logique dans de nombreuses affections génétiques. Les difficultés rencontrées lors de transferts effectués par des vecteurs rétroviraux, cellules quiescentes, faible croissance, réactions immunitaires, ont été développées dans *médecine/sciences* [1]. Un progrès serait certainement accompli si, en même temps que la séquence correctrice introduite par recombinaison homologue, on pou-

vait transfecter une séquence susceptible d'induire une prolifération sélective des cellules souches transfectées. C'est un résultat de ce type que présente l'équipe d'O. Smithies (University of North Carolina, Chapel Hill, NC, USA) [2]. Les auteurs ont utilisé dans ce but un récepteur d'érythropoïétine (epo) tronqué à son extrémité carboxy-terminale (tEpoR), présent en copie unique dans un transgène. Plusieurs raisons ont guidé ce choix : le récepteur d'epo n'est normalement pas exprimé dans une cellule souche, mais la transduction d'un signal prolifératif pourrait ne pas affecter une différenciation ultérieure ; il a été montré par le groupe de Lodish que le segment amputé comporte une région de régulation négative, et que le récepteur tronqué a, de ce fait, une sensibilité à l'epo supérieure à celle du récepteur intact (*m/s n° 6, vol. 11, p. 927*) [3] ; ce qui est d'ailleurs corroboré par des mutations spontanées du récepteur, responsables d'une polyglobulie constitutionnelle, bénigne sans phénomène de transformation [4, 5]. Les auteurs ont ainsi démontré que les cellules souches de la moelle de souris transfectées par ce tEpoR prolifèrent *in vivo* et *in vitro* en réponse à l'epo. *In vivo*, la seule différence observée entre l'animal transgénique et l'animal témoin est l'expansion de cellules hématopoïétiques multipotentes sous l'action de l'epo exogène. *In vitro* aucune différence morphologique n'est observée entre les cellules transfectées et les cellules témoins. Seule l'addition d'érythropoïétine dans le milieu se traduit par une hématopoïèse accrue avec accumulation de cellules non adhérentes et prolifération des trois lignées érythroïde, mégacaryocytaire et myéloïde, la lignée érythroïde devenant majoritaire quand la culture est prolongée. La concentration et la durée de cette stimulation devraient sans doute être précisées pour obtenir une prolifération maximale sans perte de son contrôle. Serait-il possible, dans une thérapie génique, de

stimuler ainsi *in vivo* des cellules souches par ailleurs modifiées pour leur conférer un avantage de prolifération sélective ?

[1. Bagnis C, *et al. médecine/sciences* 1996; 12: 60-3.]

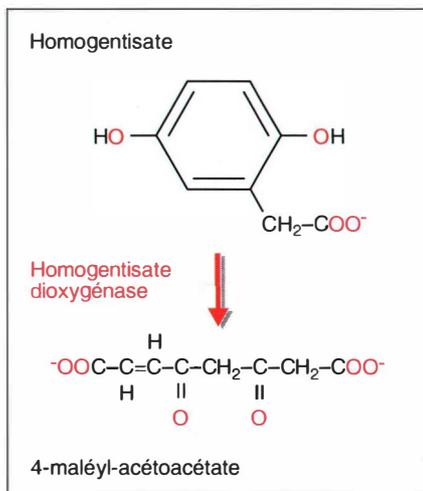
[2. Kirby SL, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 9402-7.]

[3. d'Andrea A, *et al. Mol Cell Biol* 1991; 11: 1980-7.]

[4. de la Chapelle A, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 4495-9.]

[5. Sokol L, *et al. Blood* 1995; 86: 15-22.]

■■■■ Et si nous allions aux champignons ? ou la découverte du gène de l'alcaptonurie. L'alcaptonurie aura bientôt cent ans. C'est en 1898, en effet, que Sir Archibald Garrod découvrait la cause de «la maladie des urines noires»: une accumulation d'acide homogentisique qui s'appelait alors «alcaptone» en ce temps où le linge était bouilli à la lessive et où la couleur brunâtre des langes des nourrissons alcaptonuriques ne pouvait passer inaperçue. Faible mérite, en somme, pour Archibald, s'il s'était contenté de cette simple séméiologie biochimique. Mais ce serait mal le connaître que d'imaginer qu'il s'arrêtât là. Les lois de Mendel venant d'être exhumées, il vit qu'elles étaient applicables à l'homme, que la consanguinité devait favoriser l'absence d'une enzyme utile au catabolisme de cet acide dont il devait ouvrir le noyau aromatique. De plus, c'était un cinéophile, puisque, pour expliquer ce blocage métabolique, il écrit: «*tout se passe comme lorsqu'un film cinématographique est arrêté et que les personnages en mouvement sont laissés un pied en l'air...*». Ce père de la génétique moléculaire, s'intéressa aussi à l'albinisme, la cystinurie, la pentosurie, et surtout, il créa le concept des «erreurs innées du métabolisme» qui eut le succès que l'on sait [1]. Il fallut cinquante ans, ensuite, pour trouver l'enzyme déficiente, l'homogentisate dioxygénase (HGO) (figure 1) [2]. Puis ce fut l'histoire,



désormais classique, de la localisation en 3q2, grâce aux études de zygotité [3], confirmée par la cartographie comparative, la souris alcaptonurique ayant une mutation sur le chromosome 16, en une région homologue du bras long du chromosome 3 humain [4]. Mais venons-en à l'épilogue, que n'aurait certainement pas désavoué A. Garrod, adepte de la communauté du vivant, convaincu de la conservation des propriétés biologiques au cours de l'évolution. Car c'est à partir d'un champignon ascomycète, *Aspergillus nidulans*, excellent modèle, paraît-il, pour étudier les erreurs innées du métabolisme de la phénylalanine [5], que l'équipe de Santiago Rodriguez de Cordoba, à Madrid, isole le gène [6]. *Aspergillus nidulans* possède un gène, *hmgA*, codant pour l'enzyme HGO que les chercheurs utilisèrent ensuite pour identifier des séquences EST (*expressed sequence tag*) supposées correspondre à l'enzyme humaine HGO. Parmi les clones sélectionnés et séquencés, l'un d'eux, EST-77725, contenait la totalité de la région codante. Le criblage des banques d'ADNc montra qu'il n'existait qu'une seule copie, localisée en 3q21-23, comportant quatorze exons. L'étude des familles espagnoles mit en évidence deux mutations, Pro230Ser dans l'exon 10 et Val300Gly dans l'exon 12, retrouvées

chez les sujets alcaptonuriques qui sont, soit homozygotes, soit hétérozygotes composites pour ces mutations. Dans les tissus, la transcription de HGO fut observée dans le foie, les reins, mais aussi la glande prostatique, corroborant les observations d'accumulation de polymères d'acide homogentisique dans la prostate des malades. Enfin, pour couronner le tout, et puisque la présence de mutations n'est pas en soi une preuve formelle, les auteurs espagnols vérifièrent l'absence d'expression du gène muté HGO^{P230S}, en réalisant une protéine de fusion avec GST (glutathion thiotransférase) en *E. coli*. La perte d'activité de GST::HGO^{P230S}, comparée à GST::HGO confirmait donc de façon décisive la perte de fonction. Joli travail, en vérité, qu'il faut lire *in extenso* sans tarder.

[1. Garrod AE. *Lancet* 1902; 2: 1616-20.]

[2. Scriver CR. *Nature Genet* 1996; 14: 5-6.]

[3. Pollak MR, *et al. Nature Genet* 1993; 5: 201-4.]

[4. Montagutelli X, *et al. Genomics* 1994; 19: 9-11.]

[5. Fernandez-Canon JM, Penalva MA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 5: 9132-6.]

[6. Fernandez-Canon JM, *et al. Nature Genet* 1996; 14: 19-24.]

■■■■ Une nouvelle famille de répresseurs de tumeurs: les EXT. On connaissait jusqu'à présent la localisation des trois gènes, *EXT1* en 8q24, (*m/s n° 1, vol. 12, p. 111*), *EXT2* en 11p12-13 (*m/s n° 8, vol. 10, p. 497*) et *EXT3* sur le bras court du chromosome 9 (*m/s n° 8, vol. 11, p. 186*) dont les mutations entraînent l'apparition, chez un même sujet, d'exostoses multiples se développant à partir des cartilages de conjugaison de tous les os longs et pouvant se compliquer de chondrosarcomes. Seul, *EXT1* avait été cloné et son produit ne présentait aucune analogie avec les séquences déjà connues. On sait maintenant que *EXT2*, dont on connaît désormais la

séquence, lui ressemble fortement. Après avoir rétréci à 30 kb environ le segment délété contenant le gène *EXT2*, une équipe du Texas construisit une carte physique détaillée de la région délétée [1]. Par sélection directe d'ADNc, elle obtint une bibliothèque d'ADNc de cerveau fœtal spécifique du chromosome 11, puis elle la cribla en hybridant avec des YAC de la région, provenant de Généthon et d'une bibliothèque spécifique du chromosome 11. Enfin, des clones furent isolés et assemblés en contigs. La méthode est assez rapide et permet d'obtenir la séquence complète du gène *EXT2*. Il comporte 3 175 bp et son cadre de lecture laisse prévoir une protéine très voisine de celle déduite d'*EXT1*. Curieusement, la recherche d'autres séquences EST (*expressed sequence tag*) montra qu'il existait un autre transcrite d'ADNc qui serait peut-être un quatrième gène *EXT* puisqu'il n'est pas situé sur le chromosome 19, donc ne peut pas être *EXT3*. Ainsi, nous découvrons une nouvelle famille de gènes suppresseurs de tumeurs (avec pour preuve la perte de l'hétérozygotie (LOH) dans les chondrosarcomes étudiés) dont les fonctions ne tarderont pas à être connues.

[1. Stickens D, *et al. Nature Genet* 1996; 14: 25-32.]

■■■ **Surdité liée à l'X (DFN3) : le gène *POU3F4* n'explique pas tout.** Dans la région Xq21.1, le gène *POU3F4*, codant pour le facteur transcriptionnel de type POU (Pit-Oct-Unc) était tenu responsable de la surdité liée à l'X de type 3 (DFN3 pour *deafness*), la plus fréquente des surdités liées au sexe (*m/s n° 4, vol. 11, p. 630*). Des délétions de ce gène furent trouvées chez des malades non seulement avec syndromes de gènes contigus, mais aussi avec des délétions plus discrètes, laissant toutefois prévoir une atteinte de la protéine. Pourtant, en poursuivant l'étude chez d'autres garçons atteints de cette surdité cli-

niquement bien définie, il apparut que certaines délétions se situaient en dehors de *POU3F4*, dans la région proximale, et souvent à plusieurs centaines de kilobases de celui-ci [1-3]. En construisant un *contig* de cosmides couvrant une région de 1 500 kb entre *DXS169* et *DXS26*, un groupe international étudia dix malades dont le gène *POU3F4* était intact. Les remaniements, majoritairement des délétions, se situent dans un point chaud de recombinaison situé à environ 800 kb du gène. Curieusement, un des malades avait une série de sept petites délétions contiguës, prouvant une fois encore la nécessité d'explorer soigneusement les régions adjacentes en cas de délétion ponctuelle. Comment expliquer ces remaniements en amont de *POU3F4*, c'est-à-dire l'inactivation du gène *POU3F4* du fait de son rapprochement d'une région d'hétérochromatine [4] ? L'effet de position est peu vraisemblable en raison de la petite taille de certaines des délétions observées. L'existence d'un autre gène, indépendant, ne peut être exclue, mais les grandes délétions de la région Xq21 dont on connaît bien les conséquences cliniques (choroïdérémie, retard mental, fente palatine, ankyloglossie*) attestent qu'ils sont peu nombreux. L'hypothèse d'un gène ou de séquences agissant à distance sur la régulation transcriptionnelle de *POU3F4* paraît la plus satisfaisante. Nombreux sont les exemples où des éléments de contrôle, promoteurs ou activateurs, agissent à plusieurs centaines de kilobases d'un gène [5] bien que les activateurs soient rarement aussi éloignés. Le séquençage de la région, qui est en cours, permettra de mieux connaître les mécanismes moléculaires, un peu plus com-

* *Choroïdérémie* : dégénérescence choroïdienne aboutissant à la disparition de la choroïde et de l'épithélium pigmentaire de la rétine, excepté au niveau de la zone papillomaculaire; *ankyloglossie* : fixation antérieure de la langue au plancher de la bouche par un frein trop court.

plexes qu'on ne le pensait, de la surdité DFN3. Il restera encore à trouver les nombreux autres gènes de surdité. Un locus vient d'être proposé pour DFN6 en Xp22 [6].

- [1. De Kok YJM, *et al. Science* 1995; 267: 685-8.]
- [2. Dahl N, *et al. Am J Hum Genet* 1995; 56: 999-1002.]
- [3. De Kok YJM, *et al. Hum Mol Genet* 1996; 5: 1225-35.]
- [4. Fauvarque MO. *médecine/sciences* 1996; 12: suppl 5 I-XIII.]
- [5. Bedell MA, *et al. Nature Genet* 1996; 12: 229-32.]
- [6. Castillo I del, *et al. Hum Mol Genet* 1996; 5: 1383-8.]

■■■ **La delta-sarcoglycane vraisemblablement impliquée dans la dystrophie des ceintures de type F.** Dans la désormais longue histoire de la course aux gènes, il est généralement plus fréquent de localiser, par une étude familiale de liaison, le gène responsable d'une affection et, seulement par la suite, par des techniques de clonage positionnel, d'identifier celui-ci. Une fois n'est pas coutume, c'est de façon quasi concomitante qu'une nouvelle forme de dystrophie musculaire récessive a été localisée en 5q33-34 par une équipe brésilienne [1], alors qu'un groupe italien [2] identifiait, par recherche dans les banques de données d'une nouvelle protéine de la famille des sarcoglycane, un ADNc dont le gène est précisément situé au même locus. L'hétérogénéité génétique des dystrophies des ceintures de type récessif [3] ou LGMD (*limb girdle muscular dystrophy*) de type 2 devient impressionnante. On connaissait déjà cinq formes dont trois étaient dues à l'altération de gènes codant pour des protéines de la famille des sarcoglycane (*cf. tableau ci-dessous*), c'est-à-dire des protéines sarcolemmiques possédant un court segment transmembranaire et présentes dans le complexe des protéines associées à la dystrophine (DAP). Dans les formes 2A et 2B, le complexe DAP

Maladie	Localisation chromosomique	Protéine
LGMD2A	15q15.1-q21.1	Calpaïne
LGMD2B	2p12-16	?
LGMD2C	13q12	γ -sarcoglycane
LGMD2D	17q12	α -sarcoglycane
LGMD2E	4q12	β -sarcoglycane
LGMD2F	5q33-34	δ -sarcoglycane

n'est pas touché et le phénotype clinique semble d'ailleurs moins sévère que dans les trois dernières formes (C, D et E), où l'expression de l'ensemble des sarcoglycanes est dramatiquement diminuée. La nouvelle forme, appelée 2F, correspond également à une altération du groupe des sarcoglycanes, puisque le muscle des patients étudiés est dépourvu d' α -sarcoglycane [1]. Le gène qui vient d'être isolé comporte 8 exons, couvre au moins 100 kb et code pour une protéine sarcolemmique de 35 kDa ayant 70 % de similarité avec la γ -sarcoglycane. Tous les éléments sont donc réunis pour penser que la forme LGMD2F correspond bien à une altération du gène de la δ -sarcoglycane mais il faudra attendre la détection de mutations chez les patients avant de pouvoir l'affirmer. Enfin, la liste ne semble pas devoir s'arrêter là puisque, d'une part, il existe certains cas de dystrophie musculaire récessive de type LGMD ne répondant à aucune des localisations sus-citées [1] et que, d'autre part, le gène d'une des protéines du complexe DAP, de 25 kDa de masse moléculaire, n'a toujours pas été cloné.

[1. Passos-Bueno R, et al. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 815-20.]

[2. Nigro V, et al. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1179-86.]

[3. Duclos F, et al. *médecine/sciences* 1995; 11: 1732-8.]

■■■■ Un cousin éloigné de la dystrophine ou de l'utrophine chez la drosophile? C'est en isolant de nouveaux mutants létaux embryonnaires de la mouche *Drosophila mela-*

nogaster, qu'une équipe de Caroline du Nord (USA) a mis en évidence un nouveau gène essentiel à la transition du blastoderme syncytial au blastoderme cellulaire [1]. La comparaison de la séquence codante de ce gène aux différentes séquences protéiques des banques de données a révélé une analogie relativement modeste mais significative (20 % d'identité et 42 % de similitude) avec la séquence carboxy-terminale des membres de la famille dystrophine. Les mutants de ce gène, appelé *dah* pour *discontinuous actin hexagon*, sont incapables d'atteindre le cycle 14 du développement. Leur analyse morphologique révèle des interruptions des filaments d'actine, ainsi qu'un peu plus tardivement, des altérations de la structure des microfilaments et des microtubules, de telle sorte que le réseau d'actine a totalement perdu son aspect continu et régulier. La fonction normale du gène *dah* semble donc liée à une stabilisation des structures cytosquelettiques durant la formation des sillons transitoires. Ces observations pourraient rappeler la fonction supposée de la dystrophine au sein du cytosquelette musculaire. Cependant, le parallélisme s'arrête là dans la mesure où l'expression protéique du gène *dah* est limitée à un stade très précoce du développement embryonnaire (2 à 3 heures), correspondant à cette transition entre le blastoderme syncytial et la cellularisation au cycle 14. On peut, tout au plus, faire remarquer que l'utrophine, ou *dystrophin related protein*, est également fortement exprimée au cours du développement embryonnaire des mammifères et que sa région carboxyterminale est

également très analogue de celle de la dystrophine. La signification de l'analogie limitée entre la protéine Dah et la famille dystrophine reste donc encore à démontrer. Il serait néanmoins palpitant que Dah représentât l'ancêtre commun de cette famille de protéines qui, chez les mammifères, est encore loin d'avoir livré tous ses secrets.

[1. Zhang CX, et al. *J Cell Biol* 1996; 134: 923-34.]

■■■■ Ataxies spino-cérébelleuses dominantes : en attendant un classement rationnel. L'ataxie que l'on appelait jadis maladie de Pierre Marie, distincte de la maladie de Friedreich [1] par son mode de transmission autosomique dominant, est en total démembrement. La classification clinique repose sur la présence de signes pyramidaux et extrapyramidaux, avec parésie oculaire (SCDAI), rétinopathie (SCDAII), ou sur l'absence de ces signes (SCDAIII). La classification « moléculaire » distingue actuellement sept locus : SCA1 en 6p22-p23 (*m/s n° 8-9, vol. 9, p. 1003*) due à une expansion de triplets dans un gène codant pour une nouvelle protéine, l'ataxine 1 [2]; SCA2, en 12q23-24.1, qui n'a été trouvée que dans une grande famille cubaine [3]; SCA3, ou maladie de Machado-Joseph, fréquente aux Açores et due à une expansion de triplets CAG dans un gène situé en 14q32.1 [4, 5]; SCA4, dans une famille originaire de Scandinavie dont nous parlerons ci-après; SCA5 sur le chromosome 11; SCA 7 sur le chromosome 3 avec dégénérescence rétinienne, et enfin l'atrophie dentato-rubro-pallidoluisienne (DRPLA), fréquente au Japon et due, elle aussi, à une expansion de triplets dans un gène situé sur le chromosome 12 [6-8]. Ces ataxies à transmission dominante suscitent toutes un grand intérêt car, même si certaines sont limitées à une ou deux familles dans le monde, il importe d'en découvrir les gènes et

les répétitions nucléotidiques qui pourraient y être associées, afin d'en comprendre les mécanismes physiopathologiques. La SCA4 fut localisée par une équipe de Salt Lake City grâce à une famille vivant dans les états du Wyoming et de l'Utah et suivie sur cinq générations [9]. L'âge d'apparition des premiers signes pourrait faire évoquer un phénomène d'anticipation, ce qui serait évidemment en faveur d'une expansion de triplets. Sur les 28 personnes examinées, 21 présentent des signes caractéristiques de la maladie, alors que certaines d'entre elles avaient été considérées comme indemnes lors de la première enquête familiale. Les plus jeunes ne sont pas inclus car, avant la quatrième décennie de la vie, il peut n'exister aucun signe clinique. L'analyse de liaison génétique (avec 80 microsatellites) permet de situer précisément le locus sur le bras long du chromosome 16 en 16q22.1 et de montrer que le gène est étroitement lié au marqueur D16S397, avec des marqueurs flanquants, D16S514 à 4 cM vers le centromère et D16S512 à 2 cM vers le télomère. Justement, dans cette région de 6 cM, se trouve un gène codant pour une protéine membranaire, NHE5, un échangeur Na⁺/H⁺, ayant un rôle important dans la régulation du volume et du pH intracellulaire. Son dysfonctionnement pourrait entraîner la mort cellulaire. Cependant, il s'agirait alors d'une mutation entraînant une perte de fonction contrastant en cela avec la situation rencontrée dans les SCA1, SCA2 (voir *m/s* dernière heure, p. ???) et SCA3 où le mécanisme en cause est un gain de fonction dû à l'expansion d'une séquence polyglutamine. Mais, et c'est bien le cas de le dire, n'anticipons pas, des études *in vitro* sur ce gène sont en cours.

[1. Koenig M, et al. *médecine/sciences* 1996; 12: 431-5.]
 [2. Servadio A, et al. *Nature Genet* 1995; 10: 95-8.]

[3. Gispert S, et al. *Nature Genet* 1993; 4: 295-9.]
 [4. Kawagushi Y, et al. *Nature Genet* 1994; 8: 221-6.]
 [5. Mota Vieira L. *médecine/sciences* 1995; 11: 109-11.]
 [6. Mandel JL, Dreyfus JC. *médecine/sciences* 1994; 10: 472-4.]
 [7. Koide R, et al. *Nature Genet* 1994; 6: 9-12.]
 [8. Nagafuchi S, et al. *Nature Genet* 1994; 6: 14-8.]
 [9. Flanigan K, et al. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 392-9.]

■■■■ **Les antigènes des groupes sanguins.** Les antigènes des groupes sanguins A, B, H et Lewis b sont présents non seulement à la surface des globules rouges mais aussi à la surface des muqueuses digestives et des glandes salivaires. Leur synthèse dépend d'une fucosylation par une $\alpha(1,2)$ fucosyltransférase ; il en existe deux sortes, l'une spécifique du globule rouge, codée par le gène *FUT1*, l'autre réglant la synthèse dans les glandes sécrétoires et les liquides digestifs, codée par le gène *Sécréteur (FUT2)*. La majorité des individus sont sécréteurs, mais 20 % à 25 % sont non-sécréteurs, parce que leurs glandes sécrétoires sont dépourvues de l'activité enzymatique codée par *FUT2*. Outre *FUT1* et *FUT2*, la famille des gènes *FUT* comporte un pseudogène ; tous trois sont localisés dans une région de 100 kb sur le bras long du chromosome 19q, et présentent une forte analogie de séquence. On sait pourquoi les sujets d'origine européenne sont non-sécréteurs. Ils ont tous une mutation non-sens de *FUT2* au codon 143 qui supprime l'activité enzymatique (allèle *se1*) [1]. Un groupe de chercheurs japonais de l'université de Kurumé, en étudiant le phénotype non sécréteur de leurs compatriotes ne retrouvèrent pas l'allèle *se1* [2]. D'autres mutations furent retrouvées, une mutation faux-sens en position 385, (A385T), ayant pour conséquence le remplacement d'une isoleucine par une phénylalanine au codon 129 (allèle

se2) et une mutation non-sens C571T, (*se3*), qui fut aussi retrouvée chez des polynésiens [3], plus une autre mutation faux-sens, C628T (*se4*). Mais la constatation la plus originale fut la découverte d'un gène de fusion, résultant d'un échange inégal entre la région 5' du pseudogène et la région 3' de *FUT2* avec une perte de 22kb environ du gène fonctionnel (*se5*). Ce gène de fusion aurait cependant pu coder pour une protéine fonctionnelle puisque la région 5' du pseudogène a une forte analogie de séquence avec le gène et que la région 3' appartient au gène fonctionnel. Mais aucun ARNm du pseudogène n'ayant été décelé dans des tissus humains, le transcrite du gène de fusion comme celui du pseudogène peut ne pas être exprimé dans les tissus. Voici donc un gène de fusion bien tranquille, qui, avec l'allèle *se2* semble appartenir préférentiellement au pays du soleil levant. Il est donc intéressant de noter que les mutations des gènes *FUT* seraient apparues après la divergence des différents groupes d'*Homo sapiens sapiens*, alors que les mutations dans les gènes *ABO* sont conservées dans tous les groupes ethniques examinés.

[1. Kelly RS, et al. *J Biol Chem* 1995; 270: 4640-9.]
 [2. Koda Y, et al. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 343-50.]
 [3. Henry S, et al. *Vox Sang* 1996; 70: 21-5.]

m/s ANNIVERSAIRE EN VIDÉO-CASSETTES

Les conférences de la journée du 10^e anniversaire de médecine/sciences du 16 mars 1995 sont disponibles sur vidéo-cassettes auprès de :

ASSOCIATION DIFFUSION DES CONNAISSANCES
 2, avenue Léon-Bernard,
 35043 Rennes Cedex, France.