

■■■■ **En sautant par-dessus les dimères.** Le *xeroderma pigmentosum* (XP) est une maladie récessive autosomique très sévère qui se manifeste par une sensibilité anormale aux rayons ultraviolets, ce qui entraîne l'apparition de cancers multiples sur les régions cutanées exposées à la lumière. Ils surviennent dès l'enfance, provoquent de terribles mutilations et limitent à 10 ans l'espérance de vie ([1] et *m/s* 1995, n° 12, p. 1764). D'emblée, l'hypothèse d'un trouble de la réparation de l'ADN fut évoquée et plusieurs de ces nombreux gènes, en particulier ceux codant pour des hélicases (*m/s* 1994, n° 1, p. 43) furent identifiés à partir de 1990 (*m/s* 1990, n° 10, p. 1023) avec la découverte du gène XPA. XPB fait partie du complexe TFIIH qui comporte neuf sous-unités et qui joue un rôle capital dans la régulation du cycle cellulaire et la réparation de l'ADN. Il a été démontré, l'an passé, qu'au sein de ce complexe, un défaut d'interaction entre XPD et son régulateur, la protéine p44, est à l'origine des XP du groupe D (*m/s* 1998, n° 11, p. 1289). Tous les groupes de XP (il y en a sept) présentent un trouble du système de réparation par excision-resynthèse de nucléotides (NER) sauf un groupe variant, XP-V, dans lequel le système NER est intact mais qui reste très sensible à l'effet mutagène des UV. Les cellules XP-V sont incapables de répliquer l'ADN lésé par les UV. Une équipe de chercheurs japonais d'Osaka [2] vient de confirmer l'hypothèse d'une mutation du gène codant pour une ADN polymérase capable de poursuivre la réplication en éliminant les dimères de thymine produits par les UV. De plus cette polymérase est l'homologue humaine de la protéine Rad30 de la levure récemment identifiée comme polymérase η [3]. Elles appartiennent à la même famille que Rev1 et que les protéines UmuC et DinB d'*E. coli*. Des mutations ont été identifiées dans différentes lignées de XP-V, en particulier des délétions devant entraî-

ner la formation de protéines tronquées. Les cellules XP-V montraient aussi une diminution de l'expression de l'ADN polymérase η . Ainsi, après avoir aidé à découvrir les facteurs du complexe TFIIH intervenant dans le système de réparation NER, les XP nous aident aussi à trouver les éléments du système de réparation par *by-pass*, qui corrige les lésions en « sautant » les dimères de thymine.

[1. Sarazin A, *et al. Med Sci* 1988; 11: 608-17.]

[2. Masutani C, *et al. Nature* 1999; 399: 700-4.]

[3. Johnson RE, *et al. Science* 1999; 283: 1001-4.]

■■■■ **Identification du défaut génétique responsable de la familial hibernian fever: un puzzle incomplet.**

Les syndromes de fièvres périodiques héréditaires (HPF) sont un groupe de désordres mendéliens caractérisés par des épisodes de fièvre accompagnés d'inflammation des membranes séreuses et synoviales, sans étiologie infectieuse apparente. McDermott *et al.* viennent d'identifier le gène responsable de la *familial hibernian fever* (*m/s* 1999, n° 4, p. 558). Il s'agit du gène codant pour le récepteur de type I du TNF (TNFRI). Chez 40 des 43 patients étudiés, six mutations hétérozygotes ont été identifiées, indiquant une pénétrance quasi complète du défaut. Toutes ces mutations affectent potentiellement le domaine extracellulaire du récepteur (dans 5 des 6 mutations décrites il y a substitution d'une cystéine, responsable de la formation de « domaines » extracellulaires). De façon surprenante une expression accrue du TNFRI est observée sur les cellules de patients. Les auteurs suggèrent, sans le démontrer formellement, que ces mutations pourraient affecter l'élimination du récepteur à la surface de la cellule (par une endonucléase membranaire), entraînant un excès de signal induit par le TNFRI.

L'effet dominant des mutations serait donc la conséquence d'un « gain de fonction ». Cette notion de gain de fonction, déjà observée dans d'autres désordres génétiques (récepteurs du *stem cell facteur* (c-kit), de l'érythropoïétine et de l'IL4 dans la mastocytose systémique, l'érythrocytose dominante et dans l'allergie respectivement), est inédite dans la famille du TNFR. En effet, les mutations identifiées du gène Fas, un membre éminent de la famille du TNFR, conduisent, à l'inverse, à une perte de fonction, en l'occurrence une diminution d'apoptose [2]. Ces mutations sont le plus souvent hétérozygotes, et le syndrome lymphoprolifératif résultant est transmis selon un mode dominant avec cependant une pénétrance clinique variable. Si la plupart des mutations du gène Fas résident dans le domaine intracytoplasmique, et plus particulièrement dans le domaine appelé *death domain* (DD) une substitution d'une cystéine extracytoplasmique a été récemment décrite [3] et conduit au même défaut. L'induction de l'apoptose est une des fonctions effectrices des récepteurs de la famille du TNFR qui portent dans leur région intracellulaire un DD. Dans ce cas un « gain de fonction » devrait également entraîner une augmentation de l'apoptose induite par le TNFRI. L'article de McDermott *et al.* ne fait pas mention d'une telle observation. Cela peut refléter un rôle mineur de ce récepteur dans l'induction de l'apoptose chez l'homme, ou encore suggérer l'intervention d'autres voies. Le facteur déclenchant de la FHF devrait alors induire un état d'activation du monocyte de sorte que le TNFRI soit « connecté » sur la voie inflammation et non sur la voie apoptose. Alternativement une stimulation excessive du TNFRI pourrait également induire une nécrose précoce de la cellule (2^e forme de mort cellulaire) à laquelle l'inflammation fait régulièrement suite. Quoi qu'il en soit, la compréhension des mécanismes affectés par les mutations du

TNFRI décrites par McDermott *et al.* reste incomplète, et ceux-ci doivent être étudiés plus finement afin de comprendre la nature du facteur déclenchant de la FHF, les longues périodes sans attaques, ou encore la spécificité tissulaire des attaques.

[1. McDermott M, *et al. Cell* 1999; 97: 133-44.]

[2. Rieux-Laucat F, *et al. Science* 1995; 268: 1347-9.]

[3. Vaisnhnaw AK, *et al. J Clin Invest* 1999; 103: 355-63.]

■■■■ **Un traitement d'appoint, ou de remplacement, pour la phénylcétonurie ?** La phénylcétonurie a été la première cause génétique identifiée de retard mental. On connaît le gène en cause, ses mutations ; le criblage néonatal en est systématique en France, le diagnostic prénatal est pratiqué depuis plusieurs années ; on dispose même, sinon d'un traitement, au moins d'une prise en charge efficace sous forme d'un régime semi-synthétique dont est exclue la phénylalanine. Ce régime qui, pour bien faire, doit être maintenu la vie durant, représente cependant un degré de contrainte qui peut en rendre l'application illusoire. D'où l'intérêt de l'approche proposée par une équipe de l'Université McGill de Montréal (Québec, Canada), dans le modèle murin [1]. Comme chez l'homme, c'est l'hyperphénylalaninémie qui est pathogène. Elle est liée au défaut de dégradation enzymatique par inactivation de la phénylalanine hydroxylase (PAH), même si on connaît encore mal le mécanisme exact qui relie le déficit enzymatique aux troubles cérébraux. Les auteurs proposent d'associer au régime pauvre en protéines une autre enzyme, la phénylalanine ammonia-lyase (PAL). La PAL dégrade la phénylalanine en des quantités métaboliquement insignifiantes d'ammoniaque et d'acide *trans*-cinnamique, lui-

même converti en acide benzoïque et excrété sous forme d'hippurate. La PAL, administrée *per os* s'est avérée efficace pour faire baisser la concentration sanguine de phénylalanine, mais son prix était jusqu'à présent prohibitif. Peut-on considérer ce traitement comme un substitut du régime [2] ? Ce n'est pas certain : la réduction de la concentration de phénylalanine obtenue semble encore insuffisante (30 % à 50 %). On penserait plutôt à un traitement complémentaire, rendant moins strict, et donc plus acceptable, le régime.

[1. Sarkissian CN, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 2339-44.]

[2. Levy HL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 1811-3.]

■■■■ **Greffe de cellules souches hématopoïétiques: vers une immunosuppression spécifique...** L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est à l'origine d'un conflit immunologique entre le donneur et le receveur pouvant se traduire par: (1) une maladie du greffon contre l'hôte (ou GVHD, *graft versus host disease*) provoquée par l'activation des lymphocytes T du donneur reconnaissant certains antigènes du receveur; (2) par l'absence de prise de greffe ou par un rejet de la greffe, dont sont responsables les lymphocytes T du receveur ayant résisté à l'association chimiothérapie-radiothérapie utilisée lors du conditionnement. La déplétion *ex vivo* des lymphocytes T du greffon permet de diminuer fortement l'incidence de la GVHD, mais augmente celle du rejet de greffe et aggrave le déficit immunitaire postgreffe favorisant la survenue de complications infectieuses. La déplétion spécifique des lymphocytes T alloréactifs du greffon devrait permettre de prévenir la GVHD sans entraîner de déficit immunitaire sévère [1]. C'est dans ce but que plusieurs équipes ont développé *in vitro* et dans des

modèles animaux, des stratégies consistant à stimuler et à activer spécifiquement *ex vivo* les lymphocytes T alloréactifs du greffon, en les mettant en présence de cellules mononucléées irradiées du receveur. Ces cellules ont ensuite été soit éliminées du greffon [2], soit détruites par l'utilisation d'une immunotoxine dirigée contre la chaîne α du récepteur de l'interleukine-2 [3]. Une troisième possibilité consiste à induire l'anergie des lymphocytes alloréactifs par l'utilisation de CTLA-4-Ig [4]: la molécule CTLA-4-Ig se fixe sur la molécule CD28 exprimée à la surface des lymphocytes T activés, et l'empêche d'interagir avec son ligand B7 exprimé à la surface des cellules présentatrices de l'antigène (*m/s* 1996, n° 1, p. 119). Cette dernière approche a été appliquée récemment chez 12 enfants allogreffés avec des cellules de moelle osseuse incompatibles sur le plan HLA (8 étaient haplo-incompatibles), c'est-à-dire dans des situations à haut risque de GVHD et de rejet [5]. Malgré la sensibilisation *ex vivo* des lymphocytes T du donneur aux allo-antigènes du receveur, aucune GVHD suraiguë n'a été observée prouvant l'efficacité de cette stratégie pour rendre anergiques les clones alloréactifs. L'impact de cette technique sur la rapidité et la qualité de la reconstitution immunitaire postgreffe paraît difficile à apprécier *in vivo*, mais *in vitro*, on constate la persistance d'une réponse des lymphocytes T du greffon à des allo-antigènes autres que ceux du receveur, et à des antigènes viraux.

[1. Tiberghien P, *et al. Med Sci* 1997; 13: 312-22.]

[2. Koh MBC, *et al. Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 1071-9.]

[3. Montagna D, *et al. Blood* 1999; 93: 3550-7.]

[4. Gribben JG, *et al. Blood* 1996; 87: 4887-93.]

[5. Guinan EC, *et al. N Engl J Med* 1999; 340: 1704-14.]