

cientes en SHP et LRH-1 constitue probablement la prochaine étape qui permettra d'appréhender de façon intégrée les mécanismes gouvernant l'homéostasie du cholestérol.

1. Podevin P, Poupon R. Les acides biliaires modulent l'expression génique. *Med Sci* 1999; 15: 1472-5.
2. Russell DW. Nuclear orphan receptors control cholesterol catabolism. *Cell* 1999; 97: 539-42.
3. Peet DJ, Turley S D, Ma W, et al. Cholesterol and bile acid metabolism are impaired in mice lacking the nuclear oxysterol receptor LXR alpha. *Cell* 1998; 93: 693-704.
4. Sinal CS, Tohkin M, Miyata M, Ward JM, Lambert G, Gonzalez F. Targeted disruption of the nuclear receptor, FXR/BAR, impairs bile acid and lipid homeostasis. *Cell* 2000; 102: 731-44.

5. Goodwin B, Jones SA, Price RR, et al. A Regulatory cascade of the nuclear receptors FXR, SHP-1 and LRH-1 represses bile acid biosynthesis. *Molecular Cell* 2000; 6: 517-26.
6. Lu TT, Makishima M, Repa JJ, et al. Molecular basis for feedback regulation of bile acid synthesis by nuclear receptors. *Molecular Cell* 2000; 6: 507-15.
7. McNeish J, Aiello RJ, Guyot D, et al. Francone. High density lipoprotein deficiency and foam cell accumulation in mice with targeted disruption of ATP-binding cassette transporter-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 4245-50.
8. Repa JJ, Turley SD, Laboccaro JMA, et al. Regulation of Absorption and ABC1-mediated efflux of cholesterol by RXR heterodimers. *Science* 2000; 289: 1524-9.
9. Costet P, Luo Y, Wang N, Tall A. Sterol-dependent transactivation of the ABC1 promoter by the liver X receptor/retinoid X receptor. *J Biol Chem* 2000; 275: 28240-5.

Gilles Lambert

Molecular Disease Branch, National Heart Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20892, USA.

Christopher J. Sinal

Laboratory of Metabolism, Division of Basic Sciences, National Institutes of Health, Bethesda, Bethesda, Maryland 20892, USA.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Diabète et gène EIF2AK3.** La découverte de nombreux gènes impliqués dans diverses formes de diabète héréditaire a permis au cours de ces dernières années de mieux comprendre le développement et le fonctionnement des cellules β des îlots de Langerhans dans le pancréas. Un nouveau gène vient d'être découvert dans le syndrome de Wolcott-Rallison, maladie autosomique récessive rare qui se caractérise par un diabète néonatal insulino-dépendant s'accompagnant par la suite d'un retard staturo-pondéral, d'un retard mental ainsi que de nombreux troubles multisystémiques. Le locus fut situé en 2q11-12 grâce à un cas de malade porteur d'une délétion en mosaïque de cette région [1]. Puis, à partir de deux familles consanguines (l'une tunisienne, l'autre pakistanaise) comportant plusieurs malades dans la même fratrie, l'établissement des haplotypes et l'étude des recombinaisons a permis de réduire la

région d'intérêt à 3cM. Dans celle-ci se trouve le gène *EIF2AK3* qui pouvait faire un excellent candidat: fortement exprimé dans les îlots pancréatiques, il code pour une sous-unité d'une kinase appelée PEK (*pancreatic EIF2-alpha kinase*) identifiée chez le rat, puis retrouvée chez l'homme [2]. PEK appartient à cette famille de protéine kinases qui, en réponse à différents stress environnementaux, phosphorylent le facteur d'initiation de la traduction EIF2 (*eukaryotic translation initiation factor-2*) et freinent la synthèse des protéines. L'équipe de Cécile Julier vient de mettre en évidence des mutations dans les deux familles [3]. Présentes à l'état homozygote chez les malades, l'une d'elle doit avoir pour conséquence la formation d'une protéine tronquée dépourvue de l'ensemble du domaine catalytique tandis que l'autre, une transition G \rightarrow A, entraîne le changement d'une glutamine par une arginine dans le

domaine catalytique. Or, cet acide aminé est toujours conservé dans les eIF-2 α , kinases connues chez divers organismes vivants, des mammifères à la levure. *EIF2AK3* joue donc probablement un rôle dans le maintien de l'intégrité des cellules β . Il intervient peut-être aussi dans la régulation de l'expression de l'insuline en réponse au glucose. Bien que le syndrome de Wolcott-Rallison ne relève pas d'une étiologie auto-immune, certains éléments laissent supposer un processus physiologique voisin de celui du diabète de type 1 pour lequel les recherches de gènes de susceptibilité n'ont jamais orienté vers un locus en 2q11 [4].

[1. Portha B. *Med Sci* 1991; 7: 212-25.]

[2. Shi Y, et al. *Mol Cell Biol* 1999; 24: 5723-30.]

[3. Délépine M, et al. *Nat Genet* 2000; 25: 406-9.]

[4. Concannon P, et al. *Nat Genet* 1998; 19: 292-6.]

ASSOCIATION POUR L'ÉTUDE DE LA PATHOLOGIE PÉDIATRIQUE

(Association déclarée par la loi du 1^{er} juillet 1901 – JO 21 mai 1970)

PRIX DE PATHOLOGIE PÉDIATRIQUE 2001

40 000 F – 20 000 F – 10 000 F

Madame Nicole Maraud / c/o Corinne Touzé

Laboratoire de Pathologie Pédiatrique – Pavillon François Lepage

Hôpital Cochin – Saint-Vincent-de-Paul – 74-82, avenue Denfert-Rochereau – 75674 PARIS Cedex 14 – Fax : 01 40 48 83 47

Date limite de dépôt des candidatures : le 2 avril 2001