

RÉFÉRENCES

4. Klug CA, Morrison SJ, Masek M, Hahm K, Smale ST, Weissman IL. Hematopoietic stem cells and lymphoid progenitors express different Ikaros isoforms, and Ikaros is localized to heterochromatin in immature lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 657-62.
5. Molnar A, Georgopoulos K. The Ikaros gene encodes a family of functionally diverse zinc finger DNA-binding proteins. *Mol Cell Biol* 1994; 14: 8292-303.
6. Kelley CM, Ikeda T, Koipally J, et al. Helios, a novel dimerization partner of Ikaros expressed in the earliest hematopoietic progenitors. *Curr Biol* 1998; 8: 508-15.
7. Hahm K, Ernst P, Lo K, Kim GS, Turck C, Smale ST. The lymphoid transcription factor LyF-1 is encoded by specific, alternatively spliced mRNAs derived from the Ikaros gene. *Mol Cell Biol* 1994; 14: 7111-23.
8. Georgopoulos K, Bigby M, Wang JH, et al. The Ikaros gene is required for the development of all lymphoid lineages. *Cell* 1994; 79: 143-56.
9. Georgopoulos K, Winandy S, Avitahl N. The role of the Ikaros gene in lymphocyte development and homeostasis. *Annu Rev Immunol* 1997; 15: 155-76.
10. Koipally J, Renold A, Kim J, Georgopoulos K. Repression by Ikaros and Aiolos is mediated through histone deacetylase complexes. *EMBO J* 1999; 18: 3090-100.
11. Brown KE, Guest SS, Smale ST, Hahm K, Merkschlager M, Fisher AG. Association of transcriptionally silent genes with Ikaros complexes at centromeric heterochromatin. *Cell* 1997; 91: 845-54.
12. Roizès G, Marçais B, Yurov Y. Les centromères des chromosomes de mammifères. *Med Sci* 1994; 10: 282-95.
13. Kim J, Sif S, Jones B, et al. Ikaros DNA-binding proteins direct formation of chromatin remodeling complexes in lymphocytes. *Immunity* 1999; 10: 345-55.
14. Jeppesen P. Histone acetylation: a possible mechanism for the inheritance of cell memory at mitosis. *Bioessays* 1997; 19: 67-74.
15. Brown KE, Baxter J, Graf D, Merkschlager M, Fisher AG. Dynamic repositioning of genes in the nucleus of lymphocytes preparing for cell division. *Mol Cell* 1999; 3: 207-17.
16. Cortes M, Wong E, Koipally J, Georgopoulos K. Control of lymphocyte development by the Ikaros gene family. *Curr Opin Immunol* 1999; 11: 167-71.
17. Sun L, Heerema N, Crotty L, et al. Expression of dominant-negative and mutant isoforms of the antileukemic transcription factor Ikaros in infant acute lymphoblastic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 19: 680-5.
18. Gelmetti V, Zhang J, Fanelli M, Minucci S, Pellici PG, Lazar MA. Aberrant recruitment of the nuclear receptor corepressor-histone deacetylase complex by the acute myeloid leukemia fusion partner ETO. *Mol Cell Biol* 1998; 18: 7185-91.
19. Kuo MH, Allis CD. Roles of histone acetyltransferases and deacetylases in gene regulation. *Bioessays* 1998; 20: 615-26.
20. Wang J, Hoshino T, Redner RL, Kajigaya S, Liu JM. ETO, fusion partner in t(8;21) acute myeloid leukemia, represses transcription by interaction with the human N-CoR/mSin3/HDAC1 complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 10860-5.
21. Lin RJ, Nagy L, Inoue S, Shao W, Miller WH Jr, Evans RM. Role of the histone deacetylase complex in acute promyelocytic leukaemia. *Nature* 1998; 391: 811-4.
22. Avitahl N, Winandy S, Friedrich C, Jones B, Ge Y, Georgopoulos K. Ikaros sets thresholds for T cell activation and regulates chromosome propagation. *Immunity* 1999; 10: 333-43.

TIRÉS À PART

M. Djabali.

BRÈVES

■■■ **Mutation du gène CD45 et déficit immunitaire combiné sévère (DICS).** La tyrosine phosphatase CD45 exprimée par les cellules hématopoïétiques contrôle l'activation lymphocytaire T et B relayée par les Src kinases et induite en réponse à l'activation du récepteur de l'antigène. Un DICS lié à une mutation du gène CD45 vient d'être rapporté chez un enfant de 2 mois [1]. Les caractéristiques de ce déficit immunitaire sont une absence de centre germinatif dans les ganglions et l'absence d'expression de la molécule CD45. Le taux des lymphocytes T, ceux notamment qui expriment le récepteur T $\alpha\beta$, était effondré (8 % au lieu de 65 %). L'activation des lymphocytes T *in vitro* par les mitogènes habituels

était inefficace. Le taux des lymphocytes B était significativement augmenté (80 % des lymphocytes, au lieu de 20 % environ). Le taux des IgG, IgM et IgA, normal à l'âge de deux mois, s'effondrait au cours du temps. Le taux de lymphocytes NK (*natural killer*) était inférieur à la normale. Le patient est décédé à l'âge de 2 ans d'un lymphome. L'analyse du gène CD45 des deux parents et de l'enfant a montré, chez l'enfant, une délétion de la partie 3' du gène sur un allèle, retrouvée chez la mère, et une mutation au niveau d'un site d'épissage de l'exon 13 sur l'autre allèle, non retrouvée chez le père (comme le soulignent les auteurs, la paternité n'a pas été prouvée de manière génétique pour des raisons de pro-

tection de la vie privée). Le tableau clinique est tout à fait superposable à celui des souris ayant un gène CD45 inactivé: persistance d'une faible proportion de lymphocytes T non activables; taux normal ou augmenté de lymphocytes B avec un taux d'immunoglobulines effondré, vraisemblablement lié à un défaut de maturation secondaire à l'absence d'activation par l'IgM de surface. La mutation du gène CD45 est donc une cause supplémentaire de DICS. Il s'agit de la première observation d'un déficit immunitaire lié à une anomalie d'une tyrosine phosphatase chez l'homme.

[1. Kung C, et al. *Nat Med* 2000; 6: 343-5.]