

Les nouvelles de ce numéro ont été préparées par :

- Elisabeth Bursaux**
- Erick Denamur** ⁽¹⁾
- Simone Gilgenkrantz**
- Axel Kahn**
- Dominique Labie** ⁽²⁾
- Vincent Lotteau**
- Jean Soulier** ⁽³⁾
- Hubert Vaudry** ⁽⁴⁾

(1) Inserm U. 120, hôpital Robert-Debré, bâtiment Ecran, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France.

(2) Inserm U. 129, CHU Cochin, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

(3) Institut d'hématologie, hôpital Saint-Louis, 2, place du Docteur-Fournier, 75010 Paris, France.

(4) Inserm U. 413, université de Rouen, place Émile-Blondel, 76821 Mont-Saint-Aignan Cedex, France.

SOMMAIRE DES NOUVELLES BRÈVES

Rôle de ZAP-70 dans la sélection thymique (p. 1602).

Les *enhancers* augmentent la probabilité qu'un gène soit transcrit, non le taux de transcription (p. 1607).

Endothéline, NO et drépanocytose (p. 1611).

Et si une bactérie vieille de 25 millions d'années était revenue à la vie ? (p. 1615)

De nouveaux modulateurs de la fonction de Ras (p. 1615).

Lumières sur la fonction de molécules non conventionnelles du CMH de classe II (p. 1615).

Une place au soleil pour les peptides cryptiques issus de la pro-thyrolobérine (p. 1616).

Un quatrième acide aminé cible de la phosphorylation chez les vertébrés : l'histidine (p. 1616).

Un gène de mammifère autosomique ou lié à l'X selon les lignées de souris (p. 1617).

La protéine Abl, un relais entre les dommages de l'ADN et la machinerie transcriptionnelle activée par le stress (p. 1617).

Non, nous ne vous avons pas tout dit sur le testicule en avril ! (p. 1618)

Transmission de l'ADN mitochondrial : des craquelures dans le goulot d'étranglement ? (p. 1618).

Deux nouveaux gènes responsables de certaines formes d'hypertension artérielle familiale (p. 1619).

Des souris sans récepteur de glucocorticoïdes (p. 1619).

L'hydroxyurée, agent cytotoxique ou/et modulateur transcriptionnel ? (p. 1620)

La preuve définitive, et attendue, que le gène *NF1* est bien un gène suppresseur de tumeur, est arrivée (p. 1620).

Un inhibiteur de farnésyltransférase a un effet anti-tumoral *in vivo* (p. 1620).

α B cristalline, un autoantigène possible dans la sclérose en plaques (p. 1621).

Tolérance par délétion périphérique. (p. 1621)

Stress oxydatif, télomères et sénescence (p. 1621).

La protéine EBNA1 du virus Epstein-Barr est indétectable par les lymphocytes T cytotoxiques (p. 1621).

Un changement de U en A, un nouveau type « d'édition » détecté dans le messageur de l' α -galactosidase. (p. 1622)

Un nouveau récepteur impliqué dans l'activation des lymphocytes T (p. 1622).

Un goitre congénital associé à un déficit en facteur de transcription (p. 1622).

On guérit l' α -thalassémie de la souris avec un gène humain !

Les mutations du *locus* α -globine représentent le défaut génétique le plus commun chez l'homme, une délétion étant le mécanisme fréquemment retrouvé à l'origine d'une α -thalassémie ; une expression clinique n'existe cependant que quand deux gènes au moins sont inactivés. Alors que l'hémoglobinosé H (génotype $--/\alpha$) n'entraîne qu'une ané-

mie modérée, la forme homozygote (génotype $--/--$) est responsable d'une anasarque fœto-placentaire* létale dans la période périnatale. L'épidémiologie montre qu'en Asie du Sud-Est, il s'agit d'une cause

importante de mortalité périnatale, puisque la mutation $--/$ est retrouvée dans 4% à 10% de la population ; le seul abord thérapeutique possible étant un régime transfusionnel commencé *in utero*, il est peu tentant de l'entreprendre puisqu'il faudrait le poursuivre régulièrement la vie durant. L'étude en souris transgénique avait, jusqu'à présent, été han-

* (Edème généralisé et intense de l'œuf tout entier (placenta et fœtus), avec production d'ascite.

dicapée par la difficulté à reproduire *in vitro* la mutation naturelle pour en connaître les effets au cours du développement. Un travail récent, réalisé par une équipe américaine (Berkeley, CA, USA), a permis d'obtenir par mutation ciblée une α -thalassémie létale chez la souris [1]. Le locus α -globine de la souris comporte, comme le locus humain, deux gènes adultes et un seul gène embryonnaire (α). Une mutation ciblée a permis de substituer aux gènes adultes un marqueur et d'introduire dans des cellules ES le recombinant *Hba1-2del*, transmis aux cellules souches. Dans les générations successives, les trois génotypes (sauvage, hétérozygote et homozygote) sont retrouvés sensiblement dans les proportions attendues de 1:2:1. En dépit de cette constatation, aucun homozygote ne parvient à terme : ils sont vivants au jour 14,5 de la gestation (jE14,5), et tous morts à jE16,5. Le phénotype dominant observé chez les fœtus homozygotes est à ce moment un œdème généralisé très évocateur de la symptomatologie observée dans la maladie humaine. Les signes hématologiques sont aussi très voisins, et le profil électrophorétique ne révèle que deux composants : l'hémoglobine HbEI qui ne contient que des chaînes embryonnaires ($\alpha_2\gamma_2$) et un composant plus rapide (γ_4) équivalent de l'Hb Bart humaine (γ_4). En poursuivant leur expérience, et en utilisant des souris transgéniques pour un gène d' α -globine humaine, les auteurs ont obtenu des portées d'animaux homozygotes *Hba1-2del*, dont certains étaient de plus hémizygotés pour le transgène humain. Tous ces derniers ont survécu à la période périnatale et ont donc pu utiliser les chaînes d' α -globine humaine pour produire un tétramère hybride fonctionnel, démontrant par là même que la létalité n'était due qu'à la carence en chaînes α murines.

Outre l'intérêt de disposer d'un modèle animal pour l'étude des α -thalassémies graves et l'exploration d'une thérapie génique par cellules souches, cette réussite ouvre une autre perspective. La drépanocytose est une maladie génétique plus universelle encore que les α -thalassémies graves. L'utilisation de modèles trans-

géniques pour des recherches thérapeutiques se heurte à une difficulté majeure, l'absence chez la souris d'une polymérisation intraérythrocytaire susceptible de reproduire la maladie humaine [2]. La polymérisation n'a pu être observée qu'en utilisant un double mutant rare, l'Hb Antilles, ou une Hb artificielle, l'Hb SAD [3] (*m/s n° 1, vol. 8, p. 77*). La présence de chaînes d' α -globine murine semble responsable de ce défaut de polymérisation chez la souris transgénique pour l'HbS par un double mécanisme : l'inaptitude du tétramère hybride $\alpha_2^m\beta_2^{sh}$ à polymériser de façon efficace ; le fait aussi que le tétramère murin $\alpha_2^m\beta_2^m$ présente une affinité pour l'oxygène basse et, en conséquence, se désoxygène de façon préférentielle, laissant l'HbS, $\alpha_2^h\beta_2^{sh}$ en forme oxygénée. Un animal transgénique chez lequel ne serait produite aucune chaîne α -globine murine pourrait fournir un modèle authentique à une recherche thérapeutique dont l'intérêt est primordial.

D.L.

1. Paszty C, Mohandas N, Stevens ME, Loring JF, Liebhabert SA, Brion CM, Rubin EM. Lethal α -thalassaemia created by gene targeting in mice and its genetic rescue. *Nature Genet* 1995 ; 11 : 33-9.
2. Nagel RL. Lessons from transgenic mouse lines expressing sickle hemoglobin. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994 ; 205 : 274-81.
3. Trudel M, De Paeppe ME, Chrétien N, Saadane N, Jacmain J, Sorette M, Hoang T, Beuzard Y. Sickle cell disease of transgenic SAD mice. *Blood* 1994 ; 84 : 3189-97.

* GLOSSAIRE *

$\alpha^m \beta^m$: chaînes de globine murine α et β .
 $\alpha^h \beta^h$: chaînes de globine humaine α et β .
 β^{sh} : chaîne β de globine humaine portant la mutation drépanocytaire.

■■■ Rôle de ZAP-70 dans la sélection thymique. Les thymocytes reconnaissant des peptides associés aux molécules de complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) sont sauvés de la mort programmée au cours du processus de sélection positive dans le cortex thymique. La sélection négative élimine les thymocytes autoréactifs dans la médulla. Les mécanismes conduisant à la survie ou à la mort des thymocytes n'ont pas été élucidés mais dépendent de l'interaction du récepteur antigénique des lymphocytes T avec les complexes CMH-peptides. ZAP-70 joue un rôle primordial dans l'activation et le développement des lymphocytes T (*m/s n° 2, vol. 11, p. 268*). ZAP-70 est une tyrosine kinase exprimée par les lymphocytes T et les cellules NK (*natural killer*). Elle est impliquée dans la transmission des signaux par le récepteur des antigènes des lymphocytes T et s'associe rapidement aux homodimères de chaîne ζ et au CD3 après activation cellulaire. Il vient d'être montré que les souris déficientes en ZAP-70 n'ont pas de lymphocytes T CD4 ou CD8. L'introduction par transgène de ZAP-70 humaine chez ces souris restaure la production des cellules CD4 et CD8 ainsi que l'expression de CD69, un marqueur précoce d'activation liée à la stimulation du récepteur d'antigène. Contrairement aux souris ZAP-70 $^{-/-}$, on trouve des lymphocytes CD4 chez les patients ZAP-70 $^{-/-}$. Il est possible que d'autres tyrosine kinases, comme Syk, compensent partiellement l'absence de ZAP-70 chez ces patients. Quoi qu'il en soit, ce travail montre l'importance de ZAP-70 dans la transmission des signaux au cours de la sélection thymique des cellules CD4 et CD8. En revanche, ZAP-70 ne semble pas indispensable au développement et au fonctionnement des cellules NK [1].

[1. Negishi I, et al. *Nature* 1995 ; 376 : 435-8.]