Russie *(m/s n°9, vol. 6, p. 923)*. Par une approche extrêmement laborieuse, Lévy-Lahad pouvait localiser ce gène, en juin 1995, en 1q31-42 [4]. Parallèlement, les scientifiques responsables de la découverte du gène *S182* sur le chromosome 14 recherchaient dans une collection d'EST, l'existence d'ADNc différents mais ressemblant à *S182*. De fait, Wasco et Tanzi trouvaient une telle séquence et communiquaient leur observation à l'équipe de Schellenberg. Lévy-Lahad ne mit alors que quelques semaines pour localiser le gène correspondant à cette EST dans l'intervalle contenant le gène de susceptibilité à la maladie d'Alzheimer localisé sur le chromosome 1. La séquence de ce gène devait démontrer qu'existait chez les malades de ces familles de descendants des Allemands de la Volga une mutation transformant une asparagine en position 141 en une isoleucine [5]. Dès lors, ce gène du chromosome 1 devenait un très fort candidat au titre de gène de susceptibilité à la maladie d'Alzheimer, d'autant plus qu'il codait effectivement pour une protéine très similaire à la protéine S182: toutes deux possèdent environ 450 acides aminés comportant 7 passages transmembranaires potentiels, et présentent 67 % d'acides aminés identiques, la conservation étant particulièrement importante au niveau des domaines transmembranaires [5]. Le nouveau gène a été dénommé *STM2* (pour *with seven trans-membrane domains*) ; sa fonction n'est pas plus connue que celle du gène *S182 (m/s n° 9, vol. 11, p. 1354)*. D'autres équipes ont testé et démontré la responsabilité du gène correspondant à l'EST similaire à *S182* dans des familles différentes, laissant prévoir la responsabilité de ce nouveau gène en dehors de l'isolat des Allemands de la Volga, avec une fréquence qui reste à déterminer [6]. C'est ainsi que l'équipe de St George-Hyslop, dans une livraison antérieure de *Nature*, rapporte à son tour le clonage du gène *STM2* que les auteurs dénomment *E5-1* [7]. La substitution ($Asn^{141} \rightarrow Ile$) est retrouvée chez trois des quatre familles de malades appartenant au groupe des Allemands de la Volga. En outre, une mutation $Met^{239} \rightarrow Val$ est observée à l'état hétérozygote chez quatre malades d'une famille italienne où la maladie débute également très tôt (autour de 50 ans). Les deux mutations des codons 141 et 239 siègent dans des régions conservées entre *S182* et *STM2/E5-1*, probablement des hélices transmembranaires. La *figure 1* montre deux exemples d'arbres généalogiques de familles d'Allemands de la Volga affectées par cette maladie: la transmission est, à l'évidence, dominante et la pénétrance est complète. Le mécanisme pathogénique ne peut être élucidé à ce jour, mais la transmission dominante et la découverte de deux mutations, toutes deux faux-sens, suggèrent fortement qu'il s'agit d'un « gain de fonction » de la protéine mutée, plutôt que d'une perte de fonction avec « haplo-insuffisance » (c'est-à-dire un phénotype dû à une diminution de 50 % d'une activité biologique). Il est certain que la découverte des gènes homologues *S182* et *STM2/E5-1* dont la mutation est associée à une susceptibilité à des formes de maladie d'Alzheimer d'apparition précoce va vigoureusement stimuler les recherches physiopathologiques sur les mécanismes pathogéniques de cette affection.

A.K.

1. Jordan B. Le festival des ADNc. *médecine/sciences* 1993 ; 9 : 211-6.
2. Goate A, Charlier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F, *et al.* Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 1991 ; 349 : 704-6.
3. Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaieva EA, Levesque G, *et al.* Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 1995 ; 375 : 754-60.
4. Lévy-Lahad E, Wijsman EM, Nemens E, Anderson L, Goddard KAB, Weber JL, Bird TD, Schellenberg GD. A familial Alzheimer's disease locus on chromosome 1. *Science* 1995 ; 269: 970-3.
5. Lévy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, Romano DM, Oshima J, *et al.* Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer'disease locus. *Science* 1995 ; 269 : 973-7.
6. Barinaga M. Missing Alzheimer's gene found. *Science* 1995 ; 269 : 917-8.
7. Rogaev EI, Sherrington R, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, *et al.* Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature* 1995 ; 376: 775-8.

BRÈVES

Endothéline, NO et drépanocytose. Le défaut moléculaire à l'origine de la drépanocytose réside dans le gène de la chaîne β de la globine et ses conséquences directes ne frappent que le globule rouge. Les occlusions vasculaires qui caractérisent la maladie ne peuvent provenir que des interactions entre érythrocytes falciformés et parois des vaisseaux. Depuis les travaux de l'équipe de Hebbel [1], une grande attention a été portée aux phénomènes d'adhérence entre érythrocytes et cellules endothéliales, mais on reste incertain sur les déterminants du tonus vasculaire. La microcirculation anormale, avec des épisodes successifs de stase et de flux sanguin, est habituellement rapportée à l'obstruction des capillaires par des hématies falciformées rigides. Elle pourrait aussi être le reflet d'une réactivité anormale des vaisseaux ou d'un déséquilibre entre agents vaso-actifs. L'équipe de Faller (Boston, MA, USA) montre que les globules rouges ayant subi un épisode de falciformation par incubation en hypoxie sont capables de multiplier par trois ou quatre l'expression du gène de l'endothéline-1 (ET-1) dans des cellules endothéliales en culture [2]. Ni les radicaux libres produits par ces globules rouges, ni l'hypoxie *per se* ne sont responsables du phénomène. Le monoxyde d'azote (NO) pourrait être en cause ; c'est un inhibiteur de la production d'endothéline par les cellules endothéliales, et à l'inverse, l'inhibition de la NO-synthase s'accompagne d'une élévation importante de la production d'ET-1. Un inhibiteur de la NO-synthase est-il relargué par les globules rouges falciformés ?

[1. Hebbel RP, *et al. N Engl J Med* 1980 ; 302 : 992-5.]
[2. Phelan M, *et al. J Clin Invest* 1995 ; 96 : 1145-51.]