

**Les nouvelles de ce numéro ont été préparées par :**  
**Corinne Abbadie<sup>(1)</sup>**  
**Elisabeth Bursaux**  
**Christian Callebaut<sup>(2)</sup>**  
**Erick Denamur<sup>(3)</sup>**  
**Jean-Claude Dreyfus**  
**Hélène Gilgenkrantz<sup>(4)</sup>**  
**Ara G. Hovanessian<sup>(2)</sup>**  
**Axel Kahn**  
**Dominique Labie<sup>(4)</sup>**  
**Vincent Lotteau**  
**Fawzia Louache<sup>(5)</sup>**  
**Nassia Methia<sup>(5)</sup>**  
**Marc Peschanski**  
**Christian de Rouffignac<sup>(6)</sup>**  
**William Vainchenker<sup>(5)</sup>**  
**Michel Véron<sup>(7)</sup>**  
**Françoise Wendling<sup>(5)</sup>**

(1) Laboratoire d'oncologie moléculaire, Cnrs URA 1160, Institut Pasteur de Lille, 1, rue Calmette, BP 245, 59019 Lille Cedex, France.

(2) Institut Pasteur, unité de virologie et immunologie cellulaire, Cnrs UA 1157, 28, rue du Docteur Roux, 75015 Paris, France.

(3) Inserm U. 120, hôpital Robert Debré, 48, boulevard Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

(4) Inserm U. 129, ICGM, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

(5) Inserm U. 362, Institut Gustave Roussy, PR1, 39, rue Camille Desmoulins, 94805 Villejuif, France.

(6) Département de biologie cellulaire et moléculaire, Centre d'Études de Saclay, 91191 Gif-sur-Yvette Cedex, France.

(7) Unité de biochimie cellulaire, Institut Pasteur, 28, rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15, France.

**SOMMAIRE DES NOUVELLES BRÈVES**

Longévité et androgènes (p. 103).  
 La machoire la plus rapide du monde et les neurones géants (p. 103).  
 Une deuxième zone instable dans le gène X fragile (p. 107).  
 Vers un traitement de l'hémophilie B par thérapie génique (p. 116).  
 La réponse immunitaire des souris déficientes en interleukine 2 (p. 119).  
 Le déficit en lipase acide (p. 120).  
 L'interleukine-12 restaure, *in vitro*, les réponses immunes cellulaires, spécifiques du VIH (p. 120).  
 Phénotype femelle malgré le génotype mâle et l'intégrité du locus Sry (p. 120).  
 B7, activation lymphocytaire et transmission virale (p. 121).  
 Que deviennent les stocks de fer des thalassémiques après transplantation de moelle (p. 121).  
 Les coraux blanchissent sous le soleil des tropiques (p. 122).  
 Localisation du gène de la myopathie de Fukuyama : 9q31-33 (p. 122).  
 Un récepteur chimérique fonctionne

(presque) comme on l'espérait (p. 123).  
 Mesure du calcium intranucléaire par l'aequorine recombinante ciblée vers le noyau (p. 123).  
 Auto-immunité et superantigènes (p. 124).  
 La protéine CD34 endothéliale lie la L-sélectine des leucocytes (p. 124).  
 Reconnaissance de l'antigène et activation de p21ras des lymphocytes B (p. 125).  
 Apoptose des lymphocytes B au repos, induite par le complexe majeur d'histocompatibilité (p. 125).  
 Des régions du cortex cérébral sont déjà spécifiées dans la couche germinative (p. 125).  
 Obésité chez des souris transgéniques avec augmentation du transport de glucose dans les adipocytes (p. 126).  
 Un nouveau récepteur de l'antigène spécifique des cellules T immatures (p. 126).  
 La levure mérite bien son titre de mammifère d'honneur (p. 127).

***La maladie de Déjerine-Sottas (neuropathie héréditaire sensitivo-motrice de type III)***

Les découvertes sur la nature moléculaire des maladies neurologiques s'accumulent avec une rapidité telle qu'elles pourraient faire remettre en chantier prochainement la nosologie de ces affections. Un des exemples les plus impressionnants est celui des maladies démyélinisantes. En 1991, la maladie de Charcot-Marie (CMT1A) (dont le gène est situé sur le chromosome 17 en 17p 11.2 pour le type IA) était rapportée à une anomalie d'une protéine de la myéline, la PMP 22 (*m/s* n° 8, vol. 7, p. 868); il s'agissait le plus souvent d'une duplication d'une taille dépassant 1 000 kb, englobant la totalité du gène PMP 22. Peu après (*m/s* n° 11, vol. 9, p. 1273) il s'avéra que des mutations ponctuelles de la PMP 22 pouvaient également être à l'origine de cas de CMT1A autosomi-

ques dominantes, ainsi que des deux mutations de la souris appelées Trembler et Trembler-J.

En même temps se trouvait élucidé le mécanisme de production d'une autre forme de maladie de Charcot-Marie, la CMT1B, due à des mutations d'une autre protéine majeure de la myéline, la protéine P<sub>0</sub> ou protéine zéro de la myéline (MPZ), dont le gène siège sur le chromosome 1 en 1q22-q23. Dans leurs derniers travaux, les équipes qui se sont intéressées aux diverses formes de Charcot-Marie s'adressent à une autre entité clinique, la maladie de Déjerine-Sottas (DS). Décrite en France il y a un siècle, la DS est une neuropathie sensitive et motrice, frappant surtout les parties distales, avec perte de myéline et apparition de formations en bulbe d'oignon

dues aux cellules de Schwann surnuméraires. La vitesse de conduction des nerfs moteurs est très abaissée. Les symptômes sont, de fait, semblables à ceux du Charcot-Marie, avec une précocité et une sévérité accrues. Sur le plan génétique, on considère le plus souvent la DS comme autosomique récessive, mais avec des cas dominants et surtout sporadiques.

Deux groupes, l'un japonais et australien, l'autre américain, ont entrepris l'étude moléculaire de malades atteints de DS. L'un s'est centré sur l'étude de la MPZ [1], l'autre sur celle de la PMP 22 [2].

Hayasaka *et al.* [1], travaillant sur la MPZ, ont examiné deux garçons de 7 et 16 ans. Ils ont trouvé chez chacun d'eux une mutation faux-sens à l'état hétérozygote Ser 63 → Cys et Gly 167 → Arg. Ces formes sont

donc dominantes, et les mutations sont apparues *de novo*, n'étant présentes ni chez les parents ni chez la centaine de témoins analysés. Roa *et al.* [2] ont choisi d'explorer la PMP 22 après avoir vérifié que les malades n'étaient pas porteurs de la duplication. Les sujets examinés étaient un garçon de 8 ans et une fille de 18 ans. Là aussi, on trouva deux mutations ponctuelles à l'état hétérozygote, Met 69 → Cys et Ser 72 → Leu. Il s'agissait également de mutations survenues *de novo*, et les cas examinés étaient sporadiques et non le résultat d'une hérédité récessive.

L'exemple des résultats montre que des mutations de deux protéines de la myéline, MPZ et PMP 22, sont capables de provoquer l'apparition de maladies qui ont été classées sous des noms différents, et qui, en tous

cas, sont de gravité variable. Or on commence à connaître la structure secondaire de ces protéines et on peut essayer de comprendre les raisons de ces différences.

1. **PMP 22.** La *figure 1* montre un modèle de cette protéine qui ne compte que 160 acides aminés, et qui porte 4 segments supposés transmembranaires. On voit que la totalité des mutations pathogènes connues se trouve dans ces segments. La moins grave paraît être Thr 118 → Met, située au début du troisième segment, puisqu'elle semble récessive [3]. Les plus graves, celles qui provoquent un syndrome de DS, sont en positions 69 et 72, dans le deuxième segment. Des deux mutations connues de la souris, celle de Trembler, en position 150 près de la terminaison, est moins grave que celle de Trembler-J, dans le 1<sup>er</sup> segment, position qui chez l'homme détermine un CMT1. On peut ainsi penser que les mutations de la première partie du deuxième segment pourraient être les plus graves, celles de la partie C-terminale les plus bénignes.

2. **Protéine P<sub>0</sub>.** La *figure 2* montre un modèle, moins détaillé, de P<sub>0</sub> [1]. Cette protéine compte 248 acides aminés, codés par 6 exons, avec un seul domaine transmembranaire codé par l'exon 4. L'exon 1 correspond à la séquence signal; 2 et 3 à la portion extracellulaire, 5 et 6 au domaine cytosolique [4]. Cette figure montre les deux mutations qui sont cause de syndrome de DS, dont l'une est

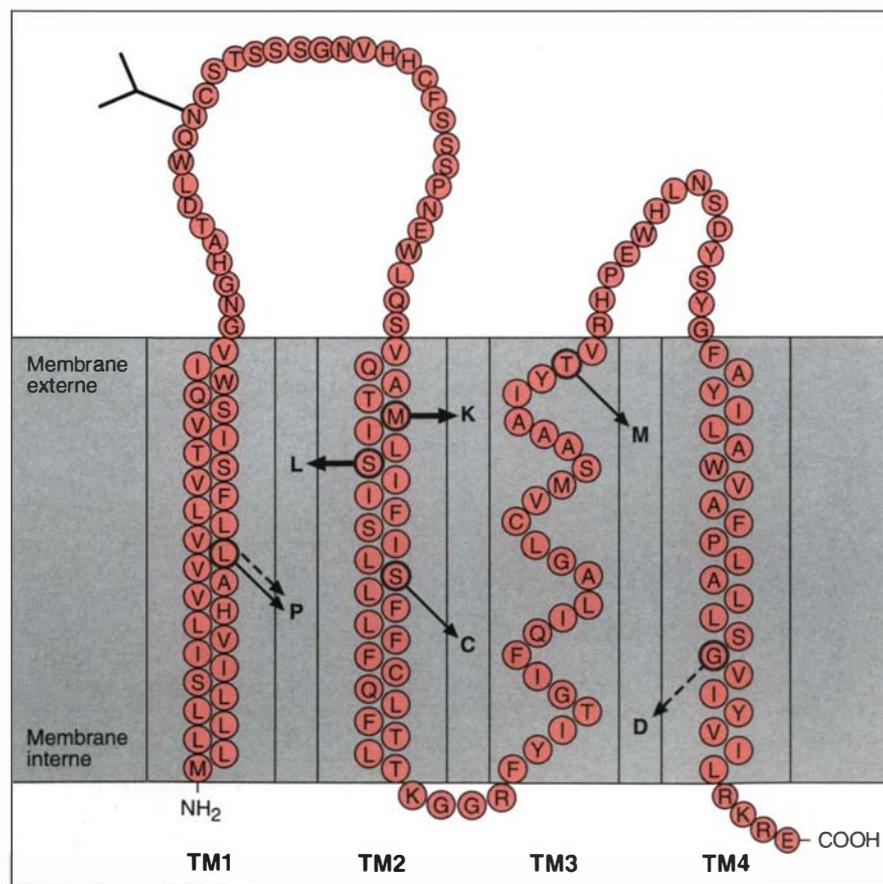


Figure 1. (D'après [2]). **Modèle de PMP22.** Le modèle montre : les 4 domaines transmembranaires TM1-4, le site de N-glycosylation, les acides aminés en code à une lettre, les mutations.

DS (Déjerine-Sottas) : flèches épaisses horizontales, CMT (Charcot Marie Tooth) : flèches obliques, Trembler et Trembler-J : flèches en discontinu.

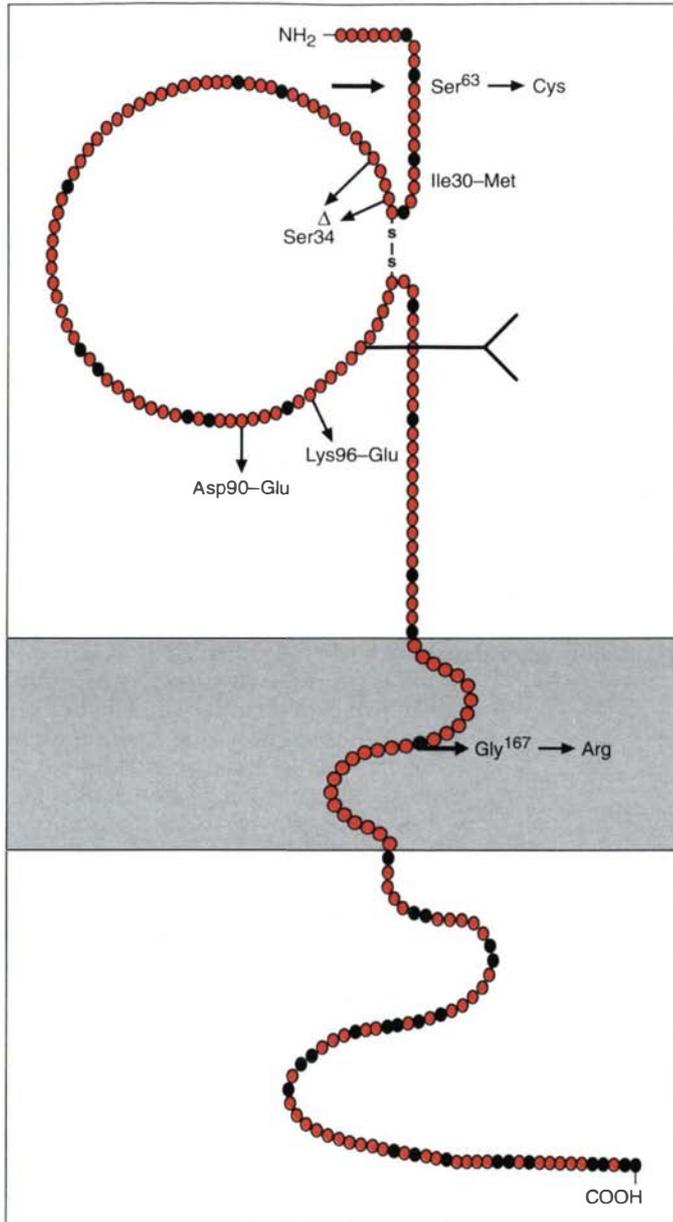


Figure 2. (D'après [1]). **Modèle schématique de P<sub>0</sub>, montrant la configuration de la protéine, le site de glycosylation, les mutations trouvées dans la DS (flèches épaisses horizontales) et dans la CMT 1β (flèches obliques).**

intramembranaire et l'autre dans une boucle extracellulaire, en position 63. Les quatre mutations décrites antérieurement, et qui donnent naissance à des CMT1B, sont en position 30 (codée par l'exon 2), 90 et 96 (exon 3), et une délétion de 3 nucléotides avec perte de la Ser 34. Ces anomalies encadrent celle, en position 63, provoque un DS; l'effet de position n'explique donc pas la gravité plus grande de cette dernière, peut-être due à l'apparition d'une cystéine supplémentaire.

On le voit, il ne s'agit encore que d'une ébauche d'interprétation, qu'il faudra beaucoup affiner avant d'établir des corrélations précises entre anomalies moléculaires et phénotypes pathologiques.

J.C.D.

1. Hayasaka K, Himoro M, Sawaishi Y, Nanao K, Takahashi T, Takada G, Nicholson GA, Ouvrier RA, Tachi N. *De novo* mutation of the myelin P<sub>0</sub> gene in Dejerine-Sottas disease (hereditary motor and sensory neuropathy type III). *Nature Genet* 1993; 5: 266-8.
2. Roa BB, Dyck PJ, Marks HG, Chance PF, Lupski JR. Dejerine-Sottas syndrome associated with point mutation in the peripheral myelin protein 22 (PMP22 gene). *Nature Genet* 1993; 5: 269-73.
3. Roa BB, Garcia CA, Pentac L, *et al.* Evidence for a recessive PMP22 point mutation in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Nature Genet* 1993; 5: 189-94.
4. Lemke G, Lamar E, Patterson J. Isolation and analysis of the gene encoding peripheral myelin protein zero. *Neuron* 1988; 1: 73-83.

## ■■■ BRÈVES ■■■

### ■■■ La mâchoire la plus rapide du monde et ses neurones géants.

La course à l'armement figure au premier rang des mécanismes évolutifs observés entre proie et prédateur. La vitesse d'exécution de l'attaque et de la parade est bien sûr un atout primordial qui donne lieu à des adaptations extraordinaires appartenant au monde de l'extrême [1]. Citons quelques exemples tels que le décollage du criquet ou de la mouche (en une fraction de seconde), le saut d'une puce (0,7-1,2 ms), le saut de l'élatère (0,6 ms), la décharge urticante des nématocystes des cnidaires (0,5 ms). La fourmi du genre *Odontomachus* est capable de mouvements encore plus rapides pour capturer sa proie. Cette fourmi chasse avec les mandibules ouvertes. Celles-ci, longues de 1,8 mm sont manipulables avec d'autant plus de facilité qu'elles sont creuses et donc très légères. Lorsque la fourmi ouvrière a identifié sa proie avec ses antennes, elle s'avance vers elle pour la toucher avec ses longs cils (plus de 1 mm) situés sur la face interne de chaque mandibule. C'est le contact des cils avec la proie qui déclenche la fermeture de la mâchoire en un temps record de 0,33 ms. Les axones des cellules nerveuses associées aux cils courent le long des mandibules jusqu'au ganglion sous-œsophagien, centre moteur et sensoriel de la partie antérieure de l'animal. Le diamètre imposant de ces axones (15-20  $\mu\text{m}$ ) indique qu'ils véhiculent l'information à très grande vitesse. Cette information est distribuée simultanément aux deux côtés du ganglion qui synchronise ainsi la fermeture des deux mandibules. Le rapprochement anatomique des neurones sensoriels et moteurs (également très gros) semble indiquer que l'arc réflexe s'établit avec une connexion monosynaptique. Aucun muscle n'est capable de répondre avec assez de vélocité pour permettre la fermeture de la mâchoire en un temps aussi court. D'ailleurs, l'activité électrique des muscles les plus puissants est importante lorsque

les mandibules sont écartées mais elle cesse dès qu'elles se mettent en mouvement. L'énergie mise en œuvre pour la fermeture est donc accumulée pendant de longues périodes puis relarguée brutalement et massivement sous l'effet du contact des cils avec la proie. L'accumulation et la libération d'une quantité importante d'énergie mécanique, un peu à la manière d'une catapulte, pourraient faire intervenir les propriétés élastiques de la cuticule ou de certaines protéines comme la résiline.

[1. Gronenberg W, *et al. Science* 1993 ; 262 : 561-63.]

### ■■■ Longévité et androgènes.

Dans tous les pays, la longévité des femmes est supérieure à celle des hommes. Une hypothèse logique est d'attribuer cette infériorité masculine aux androgènes, rendus responsables d'un surcroît d'athérome et de maladies coronariennes. Une telle hypothèse est difficile à tester expérimentalement dans l'espèce humaine. Une équipe de Münster (Allemagne) a eu l'idée de recenser, du XVI<sup>e</sup> au XIX<sup>e</sup> siècle, les castrats qui se sont illustrés sur les scènes lyriques en tant que sopranos et altos. Ils en ont retrouvé cinquante, nés entre 1581 et 1858. Ils ont pu connaître leur date de naissance et de décès, et ont comparé leur longévité à celle de cinquante chanteurs intacts, de réputation comparable, et nés à des dates voisines. Ils ont trouvé pour les castrats  $65,5 \pm 13,8$  ans (entre 30 et 85 ans) et pour les témoins  $64,3 \pm 14,1$  (entre 25 et 90 ans). Il n'y a aucune différence significative. Il ne semble donc y avoir aucun effet d'une castration prépubertaire sur la longévité. Comme la proportion d'individus atteignant un âge avancé est plus grande qu'à l'époque ciblée par cette enquête, ces données n'excluent pas un effet sur la longévité qui ne se produirait qu'au soir de la vie.

[Nieschlag E, *et al. Nature* 1993 ; 366 : 215.]