

**Les nouvelles de ce numéro ont été préparées par :**  
**Cherif Beldjord**<sup>(1)</sup>  
**Michel Bornens**<sup>(2)</sup>  
**Elisabeth Bursaux**  
**Jean-Claude Dreyfus**  
**Patrick Edery**<sup>(3)</sup>  
**Alain Fischer**<sup>(4)</sup>  
**Hélène Gilgenkrantz**<sup>(1)</sup>  
**Jean-Pierre Grünfeld**  
**Axel Kahn**  
**Dominique Labie**<sup>(5)</sup>  
**Vincent Lotteu**  
**Stanislas Lyonnet**<sup>(3)</sup>  
**Arnold Munnich**<sup>(3)</sup>  
**Claire Nihoul-Fekete**<sup>(3)</sup>  
**Christian de Rouffignac**<sup>(6)</sup>

(1) Institut Cochin de génétique moléculaire (ICGM), Inserm U. 129, CHU Cochin, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.  
 (2) Cnrs UPR 2420, avenue de la Terrasse, 91198 Gif-sur-Yvette Cedex, France.

(3) Service de génétique médicale, clinique chirurgicale infantile et unité de recherches sur les handicaps génétiques de l'enfant, Inserm U. 12, hôpital des Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75743, Paris Cedex 15, France.

(4) Inserm U. 132, hôpital des Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75730 Paris Cedex 15, France.

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

(6) CEA Saclay, 91191 Gif-sur-Yvette Cedex, France.

L'adénosine monophosphate désaminase (AMPD, EC 3.5.4.6.) est une enzyme qui désamine l'AMP en IMP (inosine monophosphate) ; elle intervient dans l'interconversion des nucléotides puriques. Chez les mamifères, l'AMPD est gouvernée par plusieurs gènes mis en service différemment selon les tissus et les stades du développement. La forme majeure est l'AMPD1, exprimée cent fois plus dans le muscle strié que dans les autres tissus. Son gène est porté par le chromosome 1 en 1p13. En 1978 Fishbein *et al.* décrivent pour la première fois [1] un déficit chez cinq

Une nouvelle souche de souris mdx à survie limitée (p. 984).

Adieu colliers, l'ambre appartient désormais aux paléontologistes ! (p. 985).

Empoisonnement par l'héliotrope au Tadjikistan (p. 985).

Une hémophilie A à transmission autosomique récessive (p. 985)

Identification du gène suppresseur de tumeur en cause dans la maladie de von Hippel-Lindau (p. 988).

Une duplication fossile entre les régions centromériques de deux chromosomes chez la levure (p. 988).

Glomérulonéphrite spontanée avec « croissants » chez la souris (p. 989).

Des souris sans prions sont résistantes à la tremblante (p. 989).

Hélicité et fonction du domaine transmembranaire du récepteur de l'insuline (p. 991).

Les greffes de moelle seraient-elles faisables chez des sujets non irradiés ? (p. 991).

Des inhibiteurs de la farnésyl transférase à activité anticancéreuse (p. 996).

Un site de phosphorylation sur la sous-unité régulatrice est-il critique

pour la localisation de la kinase dépendante de l'AMP cyclique (p. 996).

Cancers, poils et moustaches : les facéties du TGF $\alpha$  (p. 996).

Rôle pathogénique des intégrines dans l'insuffisance rénale aiguë (p. 997).

Des VIH non cytopathiques provoquant la disparition des lymphocytes T CD4 (p. 997).

Le phosphate de pyridoxal est-il un antiviral efficace contre le SIDA (p. 997).

Mutation du récepteur Fc des IgG des souris NOD (p. 998).

La protéine Vav, un facteur d'échanges activant Ras dans les lymphocytes T activés (p. 998).

L'oncoprotéine MDM2 masque le domaine d'activation de p53 (p. 998).

Mécanismes nouveaux dans des anomalies de l'ADN mitochondrial (p. 1006).

Trois nouvelles localisations génétiques dans les cardiomyopathies familiales (p. 1006).

Peut-on et doit-on commencer le traitement thrombolytique de l'infarctus du myocarde avant l'hospitalisation ? (p. 1006).

**SOMMAIRE DES NOUVELLES BRÈVES**

***L* déficit en adénosine monophosphate désaminase musculaire (AMPD1)**

malades ayant des troubles musculaires, une fatigabilité anormale et des crampes. Depuis, le nombre de malades connus dépasse la centaine, mais le nombre de sujets déficients biologiquement semble beaucoup plus élevé. Des études sur biopsies ont montré qu'environ 2 % des sujets blancs ou afro-américains le présenteraient, et la proportion des hétérozygotes atteindrait 20 % alors qu'on n'en trouve aucun chez les Japonais. Il paraît donc évident que la majorité des déficients sont cliniquement indemnes, et que, de plus, une exploration clinique fine peut

mettre en évidence toute une série de formes atténuées. Le déficit peut être familial, mais on a aussi décrit des cas apparemment acquis. Deux questions principales, et sans doute liées, se posaient : quel est le mécanisme moléculaire du déficit, quelle est la raison de l'hétérogénéité clinique ? A ces questions une équipe germano-américaine vient de répondre en deux étapes. Cette réponse est quelque peu inhabituelle, car l'hétérogénéité clinique ne provient pas d'une hétérogénéité des lésions moléculaires. T. Morisaki *et al.* [2] ont étudié 11 sujets non apparentés cliniquement

atteints. En comparant la séquence de l'ADNc d'un malade et d'un témoin, ils ont découvert deux changements, tous deux résultant d'un remplacement d'un C par un T. L'un aboutissait au changement d'un acide aminé codé par l'exon 3 (Pro → Leu) au codon 48 ; l'autre, en position du nucléotide 34, provoque l'apparition d'un codon stop TAA à la place de la Gln. La synthèse de la protéine est ainsi interrompue après l'acide aminé n° 11 (nombre normal 747). Aucune protéine n'est donc formée et, de fait, on n'en trouve pas par les méthodes immunologiques. L'évaluation de l'importance biologique de la mutation faux-sens a été faite dans un vecteur d'expression, expérience qui a montré son absence d'influence ; c'est donc la mutation non-sens qui est responsable du déficit. Les parents du cas index étaient hétérozygotes pour la double mutation. Il en allait de même pour les dix autres sujets inclus dans cette étude, ainsi que dans des études de populations, des 17 % de Blancs et des 23 % de Noirs trouvés hétérozygotes pour le déficit. Une dernière curiosité biologique : l'évaluation des messagers par *Northern blot* les montrait environ trois fois plus élevés que ceux des témoins, alors qu'habituellement, dans les mutations non-sens, l'abondance des messagers mutés est réduite. Au total, à ce stade, on aboutit à un apparent paradoxe, puisqu'un seul type de mutation est trouvé alors que la maladie est cliniquement de gravité très variable.

Une nouvelle étude s'est donc attachée à la résolution de ce problème [3]. Les mêmes auteurs avaient antérieurement démontré que dans le muscle de rat et dans les myocytes en culture le transcrite primaire du gène de l'AMPD1 subit un épissage alternatif, qui élimine l'exon 2 ; ce très petit exon ne code que pour quatre acides aminés, mais c'est celui qui contient la mutation non-sens. Cet épissage est beaucoup plus important chez le fœtus et en culture que dans le muscle adulte. Ce même travail a donc été appliqué au muscle humain. La mesure des transcrits contenant ou non l'exon 2 a montré que, dans les myocytes humains en culture, la forme délétée de l'exon 2 prédomine. Au contraire, dans le muscle humain

adulte, plus de 95 % des messagers retiennent l'exon 2. Cependant, une fraction faible mais détectable a perdu cet exon, et cette fraction semble plus élevée chez les sujets mutés. De plus, des essais de transfection ont montré que la proportion des formes avec et sans exon 2 variait avec les tissus. Le faible niveau de l'ablation de l'exon 2 dans le muscle adulte laisse deux explications possibles : ou bien un très faible pourcentage suffit pour que la maladie reste inapparente ; ou bien le niveau beaucoup plus élevé de cet épissage dans le muscle fœtal permet de franchir une étape critique pour le fonctionnement ultérieur du muscle. Il apparaît donc qu'un épissage alternatif du transcrite primaire de l'AMPD1 peut rendre compte de la variété du phénotype alors que le génotype est le même. Encore faudrait-il un examen minutieux d'un certain nombre de déficients, malades et asymptomatiques, afin de vérifier qu'il y a bien corrélation entre le pourcentage de transcrits dépourvus d'exon 2 et l'état clinique.

La modulation d'un syndrome pathologique par épissage alternatif des transcrits n'est pas une nouveauté : un exemple frappant est fourni par certaines myopathies du type Becker, donc relativement bénignes, alors que la délétion observée aurait dû provoquer un décalage de phase et la formation d'une protéine tronquée, observations expliquées par un épissage alternatif qui, éliminant un ou plusieurs exons, rétablit la continuité de phase. Mais ce sont là des cas minoritaires ; la particularité du déficit en AMPD1 est que, à partir d'une lésion moléculaire univoque, ce mécanisme fait échapper à la maladie clinique la plupart des sujets déficients.

J.-C. D.

1. Fishbein WN, Armbrustmacher VW, Griffin JL. Myoadenylate deficiency : a new disease of muscle. *Science* 1978 ; 200 : 545-8.
2. Morisaki T, Gross M, Morisaki H, Pongratz D, Zollner N, Holmes EW. Molecular basis of AMP deaminase deficiency in skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 6457-61.
3. Morisaki H, Morisaki T, Newby LK, Holmes EW. Alternative splicing : a mechanism for phenotype rescue of a common inherited defect. *J Clin Invest* 1993 ; 91 : 2275-80.

■■■ Une nouvelle souche de souris *mdx* à survie limitée. La dystrophie musculaire de la souris *mdx* a comme base moléculaire une mutation non-sens de la dystrophine dans l'exon 23, qui supprime la production de la protéine de 427 kDa mais laisse intacts les transcrits distaux. Elle présente peu de troubles fonctionnels et n'est donc pas un modèle idéal pour la maladie humaine. On a donc cherché, et obtenu par mutagenèse chimique à la N-éthylnitroso-urée, plusieurs autres souches de souris *mdx* [1]. Un intérêt particulier s'attache à la souris *mdx*<sup>3Cv</sup> qu'une équipe d'Ann Arbor (MI, USA) et de Buffalo (NY, USA) vient d'identifier [2]. La lésion moléculaire du gène de la dystrophine consiste en un épissage anormal situé dans un intron au voisinage de l'exon murin qui correspond à l'exon 66 de la protéine humaine. Cette mutation affecte l'épissage du transcrite complet de 14 kb, mais aussi, contrairement à ce qui se passe chez la souris *mdx* classique, celui du transcrite distal de 4,8 kb. Les deux transcrits sont à peine décelables par *Northern blot*, et les deux protéines de 427 et 70 kDa sont à des taux très faibles. Ces taux ne suffisent pas à prévenir le phénotype *mdx* dans le muscle, mais l'élément le plus intéressant est que l'on peut aborder l'étude du rôle de la protéine courte dans les tissus non musculaires. Toutefois, jusqu'à présent, aucune anomalie n'a pu être détectée dans le système nerveux. La particularité la plus étrange de cette lignée, et totalement inexpliquée pour le moment, est sa mortalité post-natale. Le nombre des naissances est à peu près normal, mais le pourcentage de survie n'est que de 31,6 % contre environ 80 % dans la souche *mdx*, et le taux global de reproduction est quatre ou cinq fois plus bas, ce qui pose des problèmes pour le maintien de la souche.

- [1. Chapman VM, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 1292-6.]
- [2. Cox GA, et al. *Nature Genet* 1993 ; 4 : 87-95.]

■■■ **Adieu colliers, l'ambre appartient désormais aux paléontologistes !** La technique d'amplification de l'ADN par la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) permet aujourd'hui de révéler des séquences protéiques appartenant à des plantes ou des animaux fossilisés. Le matériel le plus ancien étudié provenait d'abeilles et de termites de l'ère tertiaire, vieux de 25 à 40 millions d'années, enchâssés dans de l'ambre [1]. Aujourd'hui, c'est d'un animal de l'ère secondaire (crétacé) qu'il est question : un charançon [2] ! Il a été trouvé dans de l'ambre libanais, suffisamment bien conservé pour qu'on puisse prélever de son corps une poussière et en extraire l'ADN à l'aide de Chelex-100. L'ADN ainsi obtenu a servi de matrice pour amplifier en particulier deux séquences, utilisant comme amorces des régions conservées en 5' du gène eucaryote de l'ARN ribosomique 18S (NS1 + NS2) et d'une région transcrite interne (ITS1 + ITS2). La taille des fragments d'ADN obtenus à partir de l'ADN du fossile était celle attendue. Comme l'ADN bactérien n'est pas amplifié à partir d'amorces eucaryotes, ou donne des fragments de taille différente, l'hypothèse d'une amplification d'un gène bactérien a pu être éliminée. Des matrices simple brin de ces deux produits de gène ribosomal ont été engendrées alors par PCR asymétrique et séquencées : 315 paires de bases pour (NS1 + NS2) et 226 paires de bases pour (ITS1 + ITS2). L'analyse phylogénétique préliminaire a confirmé qu'il s'agissait d'un coléoptère (*Nemonychia coleoptera*) : la similitude la plus forte avec les séquences incluses dans la base de données (*GenBank database*) était avec celle des insectes, et surtout celle des charançons actuels. Des scores significativement plus bas étaient obtenus avec les séquences humaines ou bactériennes, confirmant encore que l'ADN amplifié venait bien de l'insecte. L'analyse phylogénétique complète, avec tous les programmes utilisables actuellement, a permis de conclure que les coléoptères

et les diptères forment des branches différentes, et que le charançon disparu appartient à une branche sœur des charançons actuels, très proche des autres coléoptères, apportant la confirmation ultime que l'ADN amplifié provenait bien du fossile. D'où il ressort que les restes animaux préservés dans l'ambre conservent de l'ADN en bon état, susceptible d'être extrait et amplifié, et que l'ambre ne doit plus servir seulement à décorer les humains mais constitue un reliquaire fabuleux pour les entomopaléontologistes.

[1. Cano RJ, et al. *Med Sci Res* 1992 ; 20 : 619-23.]

[2. Cano RJ, et al. *Nature* 1993 ; 363 : 536-8.]

■■■ **Empoisonnement par l'héliotrope au Tadjikistan.** La région de Farkhar, au sud du Tadjikistan, a été soumise à un blocus de mai à novembre 1992 qui a entraîné une famine et un retard à la récolte du blé. Une inondation a, de plus, affecté la région, dont une des conséquences a été de permettre aux héliotropes de pousser et de faire des graines. Si bien que lorsque les paysans ont enfin pu moissonner le blé, il était mêlé à l'héliotrope. Et les graines d'héliotrope ont été moulues avec le blé pour faire le pain. Le problème est que les graines d'héliotrope contiennent un alcaloïde de la pyrrolizidine hépatotoxique et responsable de l'occlusion des veines centrolobulaires du foie. Six semaines après le début de la consommation du pain contaminé, le premier cas d'hépatite toxique a été reconnu à l'hôpital de Farkhar et une surveillance épidémiologique mise sur pied, concernant les hôpitaux et les kolkhoses de la région. La population, prévenue du danger que faisait courir ce pain, a continué à le consommer à cause du blocus et de la famine, jusqu'à ce que puisse s'effectuer l'échange de la farine. Deux des dix kolkhoses ont fourni plus de 80 % des 3 900 cas rapportés. La maladie, presque inexistante chez les enfants en bas âge, touchait en majorité les personnes entre 1 et

30 ans. La maladie se développe en quatre stades : le premier stade se manifeste par nausées, vomissement et douleurs abdominales, le second par l'apparition d'une hépatomégalie, le troisième par l'ascite et le quatrième, par l'encéphalopathie. La moitié des maladies n'ont pas dépassé le premier stade, mais quatre mois après l'observation des premiers cas, 300 personnes étaient encore hospitalisées, avec un risque important de développer une cirrhose du foie, favorisée par l'occlusion veineuse centrolobulaire [1]. L'empoisonnement du pain par l'héliotrope a déjà été observé en Inde en 1977, en Afghanistan en 1975, en Irak en 1970, en Afrique du Sud et à la Jamaïque en 1950 et en URSS dans les années 1930. Reconnaître à temps le problème ne permet malheureusement pas toujours de l'éviter, comme on le voit dans cet exemple.

[1. Chauvin P, et al. *Lancet* 1993 ; 341 : 1663.]

■■■ **Une hémophilie A à transmission autosomique récessive.** Le gène du facteur VIII, dont l'inactivité est cause de l'hémophilie A, est porté par le bras long du chromosome X, et la transmission de la maladie est donc récessive liée au sexe. Une équipe de Boston (MA, USA) a étudié une femme porteuse d'un taux très faible de facteur VIII. Une mutation fut découverte dans la région du facteur von Willebrand (FVW) considérée comme son domaine de liaison au facteur VIII. On trouva en position 28 du FVW un changement Thr → Met à l'état homozygote. Les membres hétérozygotes de la famille ne sont pas atteints cliniquement. Un FVW mutant recombinant exprimé dans des cellules COS se liait normalement aux plaquettes mais non au facteur VIII. Il s'agit donc d'une « hémophilie autosomique » due à une anomalie du FVW qui pourrait aisément passer inaperçue.

[1. Wise RJ, et al. *Hum Genet* 1993 ; 91 : 367-72.]