

■■■ BRÈVES ■■■

légères est clivé par les enzymes Eco RI et Mlu I, cette dernière détruisant le bras gauche du phage. L'ADN isolé de la banque de chaînes lourdes est clivé par Eco RI et par Hind III, cette dernière détruisant le bras droit du phage. Les fragments issus de ces deux types de clivage sont combinés et liés au site Eco RI, ce qui engendre de nouvelles espèces de plages recombinés contenant à la fois les séquences codant pour les chaînes lourdes et les chaînes légères. De plus, la liaison se faisant au hasard, elle crée une considérable diversité combinatoire (imaginons qu'il y ait 100 000 espèces de molécules dans chaque banque; leur combinaison au hasard va produire $10^5 \times 10^5$, c'est-à-dire 10 milliards d'espèces nouvelles). En réalité, aucune banque de cette dimension ne peut être construite et, dans le travail de W.P. Huse *et al.* [1], une banque de 25 millions de clones... seulement... a été obtenue.

Le criblage des clones exprimant les anticorps de spécificité désirée se fait au niveau des plages de lyse, comme cela est classique pour une « banque d'expression » (*m/s suppl. au n° 7, vol. 3, p. 10*). Ces banques expriment habituellement des antigènes et sont criblées à l'aide d'anticorps spécifiques; ici, c'est exactement l'inverse en ce sens que la banque exprimant des anticorps est criblée à l'aide de l'antigène spécifique. Le clone recherché une fois détecté, le fragment Fab qu'il synthétise est purifié très facilement par chromatographie d'affinité sous la forme d'une protéine hybride dimérique contenant la chaîne légère et la moitié N-terminale de la chaîne lourde liées par un pont disulfure; les deux chaînes sont associées à leur partie N-terminale à une portion de l'enzyme bactérienne β -galactosidase. Les avantages de cette nouvelle méthode d'isolement des anticorps monoclonaux par rapport à celle des hybridomes sont multiples et considérables: le criblage de plusieurs millions de clones est possible, non seulement pour la spécificité antigénique, mais aussi pour une éventuelle activité catalytique des anticorps, ce qui correspond à dire vrai aux recherches de l'équipe de R.A. Lerner [1]. L'ADN codant pour ces anticorps étant déjà cloné, il est immédiatement disponi-

ble pour des expériences de mutagenèse destinées à améliorer les propriétés de liaison et les caractéristiques catalytiques de l'immunoglobuline initiale, mimant ainsi l'apparition *in vivo* de mutations somatiques qui permettent d'affiner la spécificité des anticorps après réarrangement productif des gènes. La diversité combinatoire susceptible de produire des molécules aux propriétés intéressantes peut être encore accrue en combinant l'ADN codant pour une chaîne, lourde ou légère, de spécificité donnée avec n'importe quel ADN codant pour une chaîne complémentaire. Enfin, et cette possibilité ouvre d'énormes perspectives en thérapeutique, les anticorps peuvent être directement humains, ce qui rend caduque le besoin « d'humaniser » des anticorps monoclonaux de souris (*m/s n° 1, vol. 6, p. 71*). Les molécules initialement produites dans *E. coli* sont dépourvues du fragment Fc qui joue un grand rôle dans certaines propriétés biologiques des anticorps et, de plus, elles ne sont pas glycosylées, ce qui pourrait en altérer considérablement la stabilité *in vivo*. Aucun de ces problèmes n'est cependant insurmontable et, une fois clonés, les fragments d'ADN codant pour un anticorps de potentiel intérêt thérapeutique pourraient très bien être « complétés », associant le fragment de l'ADNc codant pour la moitié aminoterminal de la chaîne lourde à une séquence codant pour la région Fc. Après intégration dans un vecteur d'expression eucaryotique, ces fragments d'ADN pourraient aussi très bien être transférés dans des cellules eucaryotes, levures ou cellules de mammifère, qui assureraient alors une glycosylation correcte.

Parions que dans quelques années les magnifiques outils développés, notamment par C. Milstein, pour obtenir des anticorps monoclonaux appartiendront à l'histoire d'une époque héroïque.

Axel Kahn

[1.] Huse WD, Sastry L, Iverson SA *et al.* Generation of a large combinatorial library of the immunoglobulin repertoire in phage lambda. *Science* 1989; 246: 1275-81.

■■■ **Maladies psychiatriques et loci génétiques : le scepticisme est de rigueur.** *médecine/sciences* s'est, évidemment, fait l'écho des liaisons génétiques rapportées entre un *locus* du chromosome 11 et la psychose maniaco-dépressive (*m/s, n° 5, vol. 3, p. 301*), ainsi qu'un *locus* du chromosome 5 et la schizophrénie (*m/s, n° 2, vol. 5, p. 122*). Dans les deux cas, nous indiquions que les gènes de susceptibilité supposés n'étaient probablement liés qu'à certains cas de ces psychoses. En fait, un scepticisme plus grand encore eût été légitime, car des études complémentaires ne confirment pas ces liaisons. Loin d'augmenter, les LOD scores (*m/s, n° 2, vol. 5, p. 122*) publiés auparavant diminuent alors que sont ajoutés des cas supplémentaires, et il est probable que les liaisons rapportées l'ont été uniquement par hasard. Ces évolutions récentes suscitent plusieurs commentaires. (a) Les maladies mentales, pour lesquelles une base génétique est parfois peu contestable, restent des affections dans lesquelles les facteurs déclenchants liés à l'environnement jouent un rôle majeur et dont la composante héréditaire est très probablement multigénique. Par conséquent, les études de liaison sont ici particulièrement difficiles. (b) Les lecteurs de tels articles ne doivent pas céder à l'impérialisme des chiffres auxquels les auteurs font dire qu'il y a « moins d'une chance sur 1 000 » qu'il n'y ait pas de liaison entre le *locus* suspecté et la maladie étudiée. Les biais statistiques sont redoutables... même pour l'établissement de LOD scores. (c) Ce qui précède vaut même lorsque les données sont secondairement contestées dans *Nature* ont été initialement publiées dans... *Nature*.

[1. Robertson M. *Nature* 1989; 342: 222-3.]

[2. Kelsoe JR, *et al.* *Nature* 1989; 342: 238-42.]