

■■■ Des souris naines : mutagenèse insertionnelle dans le *Locus Pygmy*. La mutagenèse insertionnelle consiste en l'inactivation d'un gène à la suite de l'insertion en son sein d'une séquence d'ADN étranger. Elle peut être obtenue *via* des éléments transposables : la dysgénésie hybride de la drosophile est ainsi secondaire à de telles transpositions d'éléments « P » dans des gènes et quelques exemples d'inactivation de gènes de mammifères par insertions de séquences de type rétroviral ont été décrits [1]. La transgénèse par injection d'ADN dans les œufs fécondés constitue également une source de mutations insertionnelles puisque l'intégration se fait au hasard, peut-être même plus fréquemment dans des gènes actifs qu'ailleurs, car la structure chromatinienne est, à leur niveau, plus lâche [1]. Les animaux transgéniques de première génération sont hétérozygotes pour la modification liée à l'intégration du transgène. Il est aisé, par conséquent, d'obtenir des homozygotes chez lesquels peuvent être détectées les conséquences phénotypiques de l'inactivation d'un gène important. C'est ainsi qu'une équipe américaine du New Jersey vient de rapporter l'observation d'une souris transgénique parentale ayant intégré un fragment de gène de globine humaine selon deux modes désignés A et B, reconnaissables à deux types de diagramme de restriction de l'ADN. L'animal était en fait une mosaïque, sa descendance d'animaux transgéniques ayant le type d'insertion A ou B. Les homozygotes A/A, B/B et les hétérozygotes A/B avaient tous un phénotype de nanisme harmonieux, sans anomalie de l'hormone de croissance. Un fragment d'ADN situé à proximité du type d'intégration A fut cloné : il reconnaissait un fragment génomique engendré par une enzyme de restriction, de 10 kb chez les souris normales, 6 kb chez les souris A/A et aucun fragment chez les souris B/B ou chez les souris naines homozygotes pour une mutation spontanée *Pygmy* connue depuis longtemps. Le

gène *Pygmy* était allélique aussi bien de l'insertion de type A que de l'insertion de type B, puisque les hétérozygotes A/*Pygmy* avaient le même phénotype nain que les homozygotes A/A, B/B ou *Pygmy*/*Pygmy*. Le mécanisme probable de ces anomalies génétiques est le suivant : la transgénèse a abouti à l'intégration du fragment du gène globine dans le *locus Pygmy*, donnant le type d'insertion A. Puis, précocement au cours de l'embryogenèse, une grande délétion est survenue au niveau du fragment intégré, entraînant l'élimination d'une partie des copies de transgène et de tout ou partie d'un gène *Pygmy* ; ce remaniement a engendré le type B, qui est par conséquent une intégration/délétion allélique du type A. Le clonage moléculaire des séquences codantes du *locus Pygmy* permettra, sans nul doute, de déterminer le mécanisme du nanisme observé, bon modèle (peut-être) des nanismes sans anomalie de l'hormone de croissance chez l'homme.

[1. Panthier JJ, Condamine H. *médecine/sciences* 1988 ; 4 : 568-75.]

[2. Xiang X, *et al. Science* 1990 ; 247 : 967-9.]

■■■ Un vrai modèle murin de leucémie myéloïde chronique humaine. Le chromosome Philadelphie est un marqueur pratiquement constant de la leucémie myéloïde chronique chez l'homme. Il s'agit d'un chromosome 22 anormal du fait d'une translocation (9 ; 22) les points de cassure étant situés respectivement dans le gène *abelson* du 9 et le gène *bcr* du 22. Il s'ensuit la formation d'un gène hybride *bcr-abl*, dirigeant la synthèse d'un messenger et d'une protéine hybrides (*m/s*, n° 7, vol. 1, p. 390). La protéine Abl a la structure d'une protéine kinase spécifique des résidus tyrosines, appartenant à la famille *src*. Cette activité de tyrosine kinase est peut-être exacerbée au niveau de la protéine hybride Bcr-Abl. Quoique le rôle déterminant de

l'expression du gène hybride *bcr-abl* dans la prolifération anormale de la lignée myéloïde ait été suspectée depuis le début, il n'avait pas été encore prouvé directement : c'est maintenant chose faite, grâce à l'équipe de D. Baltimore (Whitehead Institute, Cambridge, MA, USA). Ces chercheurs ont en effet infecté des cellules médullaires murines par des rétrovirus recombinants contenant le gène hybride *bcr-abl* humain, puis ont greffé ces cellules à des souris syngéniques (c'est-à-dire compatibles, génétiquement identiques) préalablement irradiées afin de détruire leurs propres cellules médullaires. Les animaux greffés ont alors développé un syndrome myéloprolifératif très proche de la leucémie myéloïde chronique humaine. De plus, chez quelques souris d'autres types de proliférations leucosiques ont été observés, particulièrement des proliférations lymphocytaires B et macrophagiques. Les cellules sanguines de ces animaux greffés ne donnent cependant, lorsqu'elles servent elles-mêmes de greffons pour des animaux neufs, que des syndromes myéloprolifératifs. Les autres leucémies observées pourraient donc être dues à l'infection par le rétrovirus de cellules lymphocytaires B et macrophagiques en mitose (seules les cellules qui se divisent peuvent être infectées par les rétrovirus) lors du traitement *in vitro* des cellules médullaires. L'infection des cellules souches médullaires, cependant, seules capables de reconstituer les populations hématopoïétiques d'un animal irradié, aboutissent exclusivement à l'apparition du syndrome myéloprolifératif. De tels modèles murins de leucémie myéloïde chronique seront très précieux pour étudier en détail la succession de phénomènes, conduisant quasi inéluctablement chez l'homme, à l'acutisation (c'est-à-dire à la transformation en leucémie aiguë). Ils permettront également de comparer l'efficacité de plusieurs types de protocoles thérapeutiques. [1. Daley GQ, *et al. Science* 1990 ; 247 : 824-30.]