

Pourquoi ces études ont-elles été initiées sur les formes chroniques plutôt que les formes aiguës plus fréquentes et plus homogènes cliniquement ? C'est que le pronostic de la forme aiguë est redoutable. De ce fait la taille des familles est petite rendant l'analyse génétique difficile. Désormais, il est possible de tester l'hypothèse, probable, d'un même *locus* pour les trois formes.

Ainsi la génétique à rebours ou génétique inverse, stratégie maintenant classique, montre une nouvelle fois sa force. A cet égard, il est bon de souligner l'importance d'une collaboration étroite entre médecins et chercheurs et la lourdeur actuelle de cette approche qui pourrait se trouver allégée par l'automatisation de certaines étapes.

J.M.
A.M.
J.F.

1. Emery AEH. The nosology of the spinal muscular atrophies. *J Med Genet* 1971 ; 8 : 481-95.
2. Morton NE. Sequential tests for the detection of linkage. *Am J Hum Genet* 1955 ; 7 : 278-318.
3. Lathrop GM, Lalouel JM, Julier C *et al.*. Strategies for multilocus linkage analysis in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984 ; 81 : 3442-6.
4. Melki J, Abdelhak S, Sheth P *et al.*. Gene for chronic proximal spinal muscular atrophies maps to chromosome 5q. *Nature* 1990 ; 344 : 767-8.
5. Brzustowicz LM, Lehner T, Castilla LH *et al.* Genetic mapping of chronic childhood-onset spinal muscular atrophy to chromosome 5q11.2-13.3. *Nature* 1990 ; 344 : 540-1.

m/s n° 5 vol. 6, mai 90

■■■ Une souris déficiente en phénylalanine hydroxylase (PAH).

Le déficit en PAH à la base de la phénylcétonurie est une des maladies génétiques les plus importantes et la seule qui fasse l'objet d'un diagnostic néonatal systématique. Il n'existait pas, jusqu'à présent, de modèle animal correct. Une équipe américaine (Madison, WS, USA et Manhattan, KS, USA) a obtenu par mutagenèse à l'éthylnitrosourée quatre lignées de souris déficientes en PAH dont une a été étudiée en détail [1]. Le test de criblage est une épreuve de charge en phénylalanine, qui révèle la difficulté d'élimination de l'acide aminé ainsi que le passage dans l'urine de dérivés phénylcétoniques. Le dosage de la PAH dans le foie montre un effondrement à environ 3 % du taux normal. Chez les hétérozygotes, l'activité est d'environ 30 % de celle des témoins. Les auteurs ont vérifié l'absence d'inhibiteur, ainsi que d'une altération du coenzyme, la tétrahydrobioptérine. Ces souris déficientes ont toutefois un taux de base de phénylalaninémie normal avec le régime standard du laboratoire, peut-être parce que l'activité dans le foie de souris est dix fois plus élevée que chez l'homme, de sorte que la faible activité résiduelle pourrait suffire ; elles n'ont donc pas de symptômes cliniques. Des essais sont en cours avec un régime enrichi en phénylalanine (25 mg par ml d'eau), qui provoque chez les mutants homozygotes une hyperphénylalaninémie (2,2 mM au lieu de 0,12 mM chez les témoins). La disponibilité d'un modèle de souris déficientes en PAH sera précieuse pour la mise sur pied d'une thérapeutique génique *in vivo* chez l'animal, alors que jusqu'à présent c'est seulement dans des cellules en culture que des clones d'ADNc de PAH ont été introduits.

[1. McDonald JD, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 1965-7.]

■■■ Le caractère oncogénique de la protéine Tat du virus HTLV-1

fut clairement mis en évidence *in vivo*, dans des modèles de souris transgéniques (*m/s* n° 10, vol. 3, p. 623). Le potentiel oncogénique de la protéine Tat du virus HIV-1 fut, quant à lui, suggéré, là encore par transgénèse, devant l'apparition de tumeurs s'apparentant aux sarcomes de Kaposi, néoplasie la plus fréquemment associée au SIDA. Un second phénotype, renforçant ces résultats, apparaît chez les animaux exprimant le gène *tat*. Plus de 60 % des animaux âgés de 24 mois et exprimant la protéine Tat développent des tumeurs hépatiques variées (adénomes, carcinomes et hémangiomes). Comme dans le cas des lésions de type Kaposi précédemment observées, seuls les mâles présentent des tumeurs hépatiques. De tels modèles permettent d'affirmer qu'une partie des symptômes supposés liés à une immunosuppression ou à des cofacteurs environnementaux pourraient être plus directement liés à l'expression de protéines virales, en particulier de Tat. Ceci est à rapprocher de conclusions analogues rapportées récemment dans *m/s* (n° 9, vol. 5, p. 624), concernant la possibilité d'une intervention directe de la protéine Tat du virus HTLV-1 dans l'apparition de syndromes de Sjögren chez certains malades infectés, et de l'antigène T des papovavirus JC dans les leuco-encéphalopathies multifocales progressives de patients infectés ayant une résistance immunitaire altérée.

[1. Lassam N, Feigenbaum L, Vogel J, Jay G. *Mol Biol Med* 1989 ; 6 : 319-31.]

S
E
T
T
E
L
E
S

E
T
T
E
L
E
S

W
O
U
V
E
L
L
E
S

W
O
U
V
E
L
L
E
S