L'absence du facteur de transcription GATA-1 bloque la différenciation érythroïde. Les techniques de recombinaison homologue appliquées à l'embryon de souris permettent de créer des animaux chimériques constitués de cellules non recombinées et de cellules dans lesquelles l'un des allèles d'un gène a été remplacé par une séquence exogène qui lui est partiellement homologue mais n'est pas fonctionnelle [1]. On peut ensuite obtenir, parmi les descendants de ces chimères, des animaux hétérozygotes, puis, par croisement, des homozygotes pour la séquence exogène. Les conséquences phénotypiques résultant soit de la diminution soit de l'élimination de l'expression du gène ciblé par recombinaison homologue sont alors accessibles à l'analyse et de multiples modèles de maladies peuvent être créés par cette méthode. Lorsque le gène est localisé sur le chromosome X, sa destruction par ciblage dans des cellules embryonnaires XY conduit à la formation de souris chimériques constituées de cellules normales et de cellules hémizygotes déficitaires, ne possédant que la copie exogène inactive du gène. Si l'expression du gène est absolument indispensable à la différenciation hépatocytaire, le foie des souris chimériques sera uniquement constitué de cellules normales, les autres organes comportant un mélange de cellules normales et de cellules recombinées déficitaires. Utilisant une telle stratégie, L. Pevny *et al.* de l'Université de Columbia (NY, USA) [2], ont produit des cellules embryonnaires dans lesquelles le gène codant pour le facteur transcriptionnel GATA-1 a été inactivé par recombinaison homologue. Le facteur GATA-1, aussi appelé GF-1, NF-E1 ou Eryf 1 se lie à la séquence consensus GATA, présente dans les séquences régulatrices des gènes α et β-globine et est impliqué dans leur activation. Il interviendrait aussi dans l'activation d'autres gènes au cours de la différenciation érythroïde et est exprimé dans les mégacaryocytes et les cellules mastocytaires. Dans les souris chimériques obtenues par L. Pevny, des cellules recombinées n'exprimant pas le gène GATA-1 sont retrouvées dans tous les tissus à l'exception de la lignée érythrocytaire. Ainsi se trouve démontrée l'intervention déterminante du facteur transcriptionnel GATA-1 dans la différenciation érythroïde, et l'impossibilité des autres protéines capables de reconnaître la séquence consensus GATA de compenser l'absence de ce facteur. Cette intervention dans la différenciation cellulaire d'une protéine impliquée dans la stimulation de la transcription d'un ensemble de gènes rappelle celle des facteurs myogéniques de la famille MyoD1 sur la différenciation musculaire [3] ou de la protéine Pit 1 sur l'hypophyse *(m/s n° 10, vol. 6, p. 1025)*. Dans le cas de la protéine GATA-1, il reste à préciser à quel stade de la différenciation hématopoïétique ce facteur est indispensable, mais le fait que les souris comportant une très forte proportion de cellules recombinées déficitaires ne soient pas viables et qu'une très profonde anémie soit observée chez la plupart des animaux chimériques qui parviennent à terme, montre que les cellules ES non recombinantes, exprimant GATA-1, ne peuvent pas reconstituer un système hématopoïétique normal. Un tel résultat est compatible avec l'hypothèse selon laquelle l'absence du facteur GATA-1 ne diminuerait pas les capacités proliferatives de la cellule souche hématopoïétique mais empêcherait, à partir d'un certain stade, sa maturation. Ainsi, la prolifération des cellules souches hématopoïétiques en réponse à l'anémie ne pourrait que maintenir constant le pool de cellules normales et de cellules déficitaires. La présence de cellules recombinées dans la lignée blanche des souris chimériques créées par L. Pevny *et al.*, vient d'ailleurs à l'appui de l'hypothèse d'une intervention du facteur GATA-1 à un stade postérieur à la séparation des lignées hématopoïétiques rouges et blanches.

[1. Lemarchandel V, *et al. médecine/sciences* 1990 ; 6 : 18-29.]
[2. Pevny L, *et al. Nature* 1991 ; 349 : 257-60.]
[3. Alonso S. *médecine/sciences* 1990 ; 6 : 635-45.]

***Consanguinity* sans reproche.** C'est sous ce titre franco-anglais qu'une équipe de Zwolle (Pays-Bas) rapporte l'histoire de parents consanguins — cousins au deuxième degré — qui avaient deux enfants sur sept atteints de mucoviscidose. L'analyse moléculaire montra, chez chacun des deux malades, la délétion commune Δ 508 à l'état hétérozygote. L'autre allèle, apporté par la mère, portait une mutation différente. L'apport distinct des deux parents excluait tout rôle de la consanguinité dans le déficit. Si cette observation est intéressante, c'est parce que la consanguinité est, dans les maladies récessives, un élément supplémentaire du sentiment de culpabilité des parents. Démontrer qu'une affection récessive ne lui est pas due peut donc apporter un réconfort non négligeable. Ten Kate *et al.* [1] offrent même un calcul de probabilité permettant d'évaluer les chances pour que la consanguinité soit effectivement la cause d'une éventuelle maladie récessive. Ils font enfin remarquer que, même si les enfants avaient été homozygotes pour la délétion Δ 508, il resterait une proportion non négligeable de chances pour que la consanguinité ne soit pas en cause, sachant qu'aux Pays-Bas la mutation Δ 508 représente 75 % de tous les cas de mucoviscidose, et qu'elle est présente à l'état hétérozygote chez un Hollandais sur 60.

[1. Ten Kate LP, *et al. Hum Genet* 1991 ; 86 : 295-6.]