

Grèce, de Tunisie et surtout de Libye, le noyau d'origine semblant se situer dans l'île tunisienne de Djerba. Les Juifs libyens installés maintenant en Israël restent encore en communautés très liées. Au contraire, les sépharades d'origine marocaine, beaucoup plus nombreux, sont répartis dans tout le pays, et ont une fréquence très basse de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Ces recherches apportent de nouveaux arguments en

faveur du rôle des prions dans la genèse des encéphalites du type Creutzfeldt-Jakob ; elles ne permettent toujours pas de comprendre le mécanisme de transfert infectieux de la maladie.

J.-C. D.

1. Goldfarb LG, Korczyn AD, Brown P, Gajdusek DC. Mutation in codon 200 of scrapie amyloid precursor gene linked to Creutzfeldt-

Jakob disease in Sephardic Jews of Libyan and non-Libyan origin. *Lancet* 1990 ; 336 : 637-8.

2. Hsiao K, Meiner I, Kahana E, et al. Mutation of the prion protein in Libyan Jews with Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 1091-7.

3. Hsiao K, Satt M, Foster D, Groth DH, DeArmond SJ, Prusiner SB. Spontaneous degeneration in transgenic mice with mutant prion protein. *Science* 1990 ; 250 : 1587-90.

4. Brown P, Goldfarb LG, Gajdusek DC. The new biology of spongiform encephalopathy : infectious amyloidoses with a genetic twist. *Lancet* 1991 ; 337 : 1019-22.

## ■■■ BRÈVES ■■■

■■■ La granulomatose chronique récessive autosomique. La granulomatose chronique est caractérisée par une sensibilité extrême aux infections. Les polynucléaires neutrophiles sont incapables de détruire les germes qu'ils ont phagocytés, en raison de l'impossibilité de produire des peroxydes. La forme la plus fréquente est liée au sexe (*m/s n° 9, vol. 2, p. 521*) ; sa lésion biochimique porte sur un cytochrome b dont le gène est porté par le chromosome X (cytochrome b-245). Mais dans 30 % des cas, on trouve une transmission autosomique récessive, et on peut calculer que, à l'état hétérozygote, ce gène muté est 200 fois plus fréquent que celui porté par l'X (environ une personne sur 1 700). Le cytosol des neutrophiles contient deux protéines, découvertes en 1988 (*m/s n° 2, vol. 5, p. 126*), de 47 à 67 kDa, dont l'association permet l'activation d'une NADPH oxydase. Dans 90 % des cas de granulomatose chronique autosomique (GCA), on observe une absence de la protéine 47 kDa, le défaut de protéine 67 kDa étant beaucoup plus rare [1, 2]. Une équipe de l'Iowa [3] a cloné l'ADNc de la protéine 47 kDa. L'addition de la protéine exprimée dans *E. coli* sous la direction de cet ADNc à un système *in vitro* mesurant l'activité de la NADPH oxydase restitue cette activité absente chez un sujet déficient [3]. L'équipe londonienne de A. W. Segal [4] a pu disséquer la lésion moléculaire de trois malades non apparentés. L'analyse de la séquence de l'ARNm dans les trois cas a montré la même délétion de

deux nucléotides GT, faisant partie d'une répétition GT-GT, en position des nucléotides 95-96. En conséquence s'est produit un changement de la phase de lecture après l'acide aminé 24, aboutissant à un codon de terminaison après l'acide aminé 32. La protéine tronquée qui résulterait de cette arrêt de synthèse n'a pu être caractérisée. Un test simple est fourni par la perte d'un site de restriction pour l'enzyme DraIII. Il est remarquable d'avoir trouvé la même lésion moléculaire dans trois familles distinctes ; des répétitions de dinucléotides pourraient être mutagènes, peut-être par tendance au glissement des brins de l'ADN à ce niveau. La situation est différente dans une forme de GCA autosomique due, non à des anomalies de facteurs solubles, mais de la sous-unité  $\alpha$  de 22 kDa d'un cytochrome b codé par un gène localisé sur le chromosome 16. Contrastant avec l'homogénéité de la plupart des familles porteuses du déficit en protéine 47 kDa, les lésions moléculaires, ici, sont diverses, puisque Dinauer et al. [5] ont décrit une délétion et trois mutations ponctuelles différentes.

[1. Volpp BD, et al. *Science* 1989 ; 242 : 1295-7.]

[2. Nuno H, et al. *Science* 1989 ; 242 : 1298-301.]

[3. Volpp BD, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 7195-9.]

[4. Casimir CM, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 2753-7.]

[5. Dinauer MC, et al. *J Clin Invest* 1990 ; 86 : 1729-37.]

■■■ Souris transgéniques surexprimant *c-myc* et maladie kystique rénale. Trudel et al. [1] (Columbia University, New York, USA) ont étudié des souris transgéniques dont le transgène comporte la région codante du proto-oncogène *c-myc*, le promoteur du gène  $\beta$ -globine et le *enhancer* du virus simien 40 (SV 40) qui est exprimé à un taux élevé dans l'épithélium tubulaire rénal. Ces souris transgéniques développent des kystes rénaux multiples ; les animaux meurent d'insuffisance rénale entre l'âge de six semaines et celui de trois mois. Les reins des souris transgéniques contiennent également des lésions de glomérulosclérose et des infiltrats de cellules plasmocytaires, mais celles-ci apparaissent après le développement des kystes. Le phénotype obtenu semble être le résultat de l'hyperexpression de *c-myc* dans l'épithélium tubulaire rénal et, par la suite, d'une prolifération cellulaire excessive. Les mêmes lésions rénales sont observées dans 15 lignées transgéniques indépendantes ; cela montre bien que ces lésions ne sont pas la conséquence du site d'intégration du transgène dans le génome de la souris. Ces souris transgéniques pourraient représenter un modèle de la polykystose rénale autosomique dominante observée chez l'homme (voir *m/s n° 9, vol. 6, p. 904*), mais, chez la souris, l'insuffisance rénale se développe très précocement et l'atteinte rénale ne s'accompagne pas de kystes hépatiques ni d'autres lésions extra-rénales comme dans la maladie humaine.

[1. Trudel M, et al. *Kidney Int* 1991 ; 39 : 665-71.]