

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ Pourquoi les souris femelles se contentent d'un seul chromosome X. Les femmes ne possédant qu'un seul chromosome X (caryotype X0) ont un syndrome de Turner dont les principales caractéristiques ont été récemment rappelées dans ces colonnes (*m/s n° 3, vol. 7, p. 289*). Des différences significatives ont été notées entre espèce murine et espèce humaine. En effet, il semble que seul 1 % des embryons de caryotype X0 d'espèce humaine survivent alors que la viabilité des embryons X0 murins est normale. De plus, le phénotype turnérien comporte, chez la femme, une petite taille, des malformations variées et une stérilité ; en revanche, les souris X0 sont normalement fertiles, sans aucun syndrome malformatif. Dans l'espèce humaine, le mécanisme du syndrome de Turner a été attribué à l'absence d'une des deux copies d'un gène actif sur les deux chromosomes X. Au moins deux gènes ayant ce profil d'activation sont connus, ZFX, dont l'homologue sur le chromosome Y (ZFY) a été longtemps un candidat au titre de gène de détermination du sexe, récemment détrôné par SRY [1], et le gène codant pour la protéine ribosomique S4, RPS4 (*m/s n° 3, vol. 7, p. 289*). Or, des équipes anglaises de Londres et Harrow [2] viennent de démontrer que les équivalents murins de ZFX et RPS4, notés par convention *Zfx* et *Rps4X*, subissaient une inactivation liée à l'X tout à fait classique. Par conséquent, les copies actives de ces gènes sont au nombre de deux chez les femmes normales et de seulement un chez les femmes X0. En revanche, chez la souris, il n'en existe qu'une copie aussi bien chez les souris XX que chez les souris X0. Cette différence d'activation de certains gènes entre les deux espèces pourrait rendre compte de la différence d'expression phénotypique du caryotype X0 entre l'homme et la souris.

[1. Weissenbach J, Petit C. *médecine/sciences* 1990 ; 6 : 785-90.]

[2. Ashworth A, et al. *Nature* 1991 ; 351 : 406-8.]

■■■ Le type plaquettaire de la maladie de von Willebrand. Le type plaquettaire de la maladie de von Willebrand ou pseudo vW est une affection dominante autosomique qui résulte de la fixation excessive des multimères d'un FvW normal aux plaquettes. Cette affinité accrue provoque un syndrome qui ressemble au type IIb de la maladie de vW (*voir m/s n° 6, vol. 7, p. 606*), mais dont la base moléculaire est une anomalie de la glycoprotéine Ib/IX, récepteur plaquettaire du FvW. Celle-ci est un dimère de GPIb de 160 kDa et de GPIIX de 17 kDa. La GPIb est elle-même formée d'une chaîne α de 140 kDa et d'une chaîne β de 22kDa, unies par un pont disulfure. Des études fonctionnelles *in vitro* font penser que c'est la chaîne α qui lie le FvW, et plus particulièrement sa partie aminoterminal de 45 kDa. Pour analyser la séquence du gène de la GPIb α , il est commode de s'adresser directement à l'ADN génomique : en effet, sa partie codante, qui code pour une protéine de 610 amino-acides, ne comporte pas d'introns [1]. C'est ce qu'ont réalisé Miller *et al.* [2] (Syracuse, NJ, USA), dans une famille qui comptait sept malades sur trois générations. Tous les sujets atteints — et aucun témoin — étaient hétérozygotes pour une mutation remplaçant un G par un T en position du nucléotide 788, entraînant un changement Gly \rightarrow Val sur l'acide aminé 233. Cette mutation se trouve dans la région probable de contact entre la GPIb et le FvW. Une mutation ponctuelle de la protéine réceptrice peut donc, comme le fait une mutation ponctuelle de la zone de contact du FvW lui-même, suffire à engendrer une augmentation d'affinité qui a pour effet d'éliminer les multimères de FvW de la circulation plasmatique. Cette observation devrait également rendre plus aisées les études fonctionnelles du récepteur.

[1. Wenger RH, et al. *Biochem Biophys Res Commun* 1988 ; 156 : 389-95.]

[2. Miller JL, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 4761-5.]

Pour perpétuer le souvenir de **Jean-Marie Dubert**, qui fut l'un des premiers enseignants en Immunologie et un artisan du développement de l'enseignement de cette discipline en 2^e et 3^e cycles, ses collègues et les personnes qui l'ont connu ont souhaité instaurer des prix qui porteraient son nom.

J.-M. Dubert s'est beaucoup consacré au programme ERASMUS qui permet l'échange d'étudiants de 2^e cycle en Biochimie de différentes universités européennes. Les prix Jean-Marie Dubert récompenseraient le meilleur étudiant en maîtrise de Biochimie et la meilleure thèse en Immunologie en France.

La sélection des lauréats sera effectuée par les Commissions Scientifiques appropriées et les fonds gérés comptablement par la Ligue Nationale contre le Cancer (1, rue Stephen Pichon, 75013 Paris).

Un appel est donc lancé pour que ses collègues et anciens étudiants apportent leur aide à ce projet.

Les chèques seront libellés à l'ordre de la Ligue Nationale contre le Cancer et porteront la mention « contribution au Prix J.-M. Dubert ». Un justificatif de la contribution sera adressé en retour.

Le Comité du Prix remercie les généreux donateurs.

■■■ Inhibiteurs mixtes de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et de l'enképhalinase. L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et l'enképhalinase sont responsables respectivement de la formation d'angiotensine II et de la dégradation du facteur natriurétique atrial (ANF) ; bien que ces deux enzymes aient peu d'homologie dans leurs séquences d'acides aminés, ce sont toutes deux des métallopeptidases localisées à la surface des cellules, elles partagent probablement le même mécanisme catalytique, leurs spécificités de substrat se chevauchent (elles hydrolysent au même site certains autres substrats comme la bradykinine, les enképhalines ou la substance P), enfin les inhibiteurs de ces deux peptidases ont plusieurs caractéristiques communes. Gros *et al.* (Paris, Rouen et Dijon) [1] ont ainsi conçu deux inhibiteurs mixtes de ces deux enzymes, le glycoprilate et l'alatrioprilate. *In vitro*, les deux composés inhibent l'ECA et l'enképhalinase avec une puissance comparable, de l'ordre du nM. *In vivo*, le glycopril et l'alatriopril, les précurseurs diesters correspondants, *per os*, à faibles doses (0,2 à 0,5 mg/kg de poids chez la souris et le rat) se fixent aux molécules des deux enzymes sur les membranes pulmonaires. Ces substances inhibent la réponse pressive à l'angiotensine I et accroissent la diurèse et la natriurèse qui accompagnent une expansion aiguë du volume extracellulaire ; la pression artérielle basale et la kaliurèse ne sont pas modifiées ; l'excrétion urinaire de GMP cyclique est augmentée, témoignant de l'effet de l'ANF. On conçoit facilement l'intérêt de tels inhibiteurs mixtes : l'inhibition de la formation d'angiotensine II et de la dégradation de l'ANF (et de la bradykinine) devrait avoir des conséquences synergiques sur le système cardio-vasculaire et la pression artérielle.

[1. Gros C, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 4210-4.]

■■■ **Perspectives actuelles du traitement de la maladie de Gaucher par remplacement enzymatique.**

La maladie de Gaucher est due au déficit en une enzyme des lysosomes, la glucocérébrosidase ; son type I, le plus fréquent, marqué par une atteinte viscérale (foie, rate, squelette), mais non nerveuse, est le meilleur modèle pour des tentatives thérapeutiques par remplacement enzymatique. Dès les premières injections de glucocérébrosidase purifiée faites par Brady en 1966, des succès furent revendiqués. Ceux-ci restaient aléatoires car l'enzyme était surtout captée par le foie ; or ce sont les macrophages qui, se chargeant de glucocérébrosidase, envahissent progressivement la moelle osseuse et en chassent les cellules hématopoïétiques. Il fallait donc trouver une méthode pour adresser l'enzyme aux macrophages, ce qui fut obtenu avec une préparation d'enzyme déglycosylée [1].

Devant le succès d'une étude pilote qui ne portait que sur un seul malade [2] une équipe de Bethesda (MD, USA) fit porter son effort sur 12 malades, répondant aux critères du type I et non splénectomisés, âgés de 7 à 42 ans. Ils reçurent de la glucocérébrosidase placentaire humaine à cible macrophagique (Ceredase, Genzyme, Cambridge, MA, USA), à la dose de 60 UI/kg en perfusion intraveineuse toutes les deux semaines [3]. Les résultats les plus encourageants portaient sur deux paramètres : l'anémie était améliorée dans tous les cas ; le taux d'hémoglobine, de 7,4 à 10,9 g/dl au début, passa en 9 mois à 10,5 à 13,5 (un traitement préalable au fer éliminait le risque d'anémie ferriprive). Le nombre des plaquettes s'est élevé mais dans des proportions moindres. L'autre amélioration portait sur la splénomégalie, qui a diminué chez tous les sujets, sans toutefois disparaître, ainsi que, mais de façon plus discrète, l'hépatomégalie. Le taux des cérébro-

sides plasmatiques a baissé de 50 % en moyenne. A ces résultats objectifs s'ajoutent des améliorations subjectives : régression des douleurs osseuses, diminution de l'asthénie.

Il semble que ces résultats soient très prometteurs ; les travaux en cours portent sur la sélection des malades (il ne semble pas que la nature de la lésion moléculaire responsable intervienne de façon notable dans les symptômes ni l'action du traitement), la posologie et la durée des injections, les réactions immunologiques éventuelles. On espère également pouvoir appliquer cette méthode à d'autres maladies des lysosomes, et d'abord à celles qui ne comportent pas d'atteinte neurologique, comme certaines maladies de Niemann-Pick. Ces travaux ont en outre l'intérêt de rappeler qu'il existe, pour les maladies génétiques, d'autres perspectives que la thérapie génique.

[1. Furbish FS, et al. *Biochim Biophys Acta* 1981 ; 673 : 425-34.]

[2. Barton NW, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 1913-6.]

[3. Barton NW, et al. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 1464-70.]

■■■ **L'atrophie musculaire spinale et bulbaire liée à l'X associée à des mutations du récepteur des androgènes.**

Ce numéro de *m/s* contient un article de synthèse sur les syndromes d'insensibilité aux androgènes (p. 697). Une équipe associant des chercheurs britanniques et américains vient de démontrer qu'une maladie neurologique liée au sexe, l'atrophie musculaire spinale et bulbaire, est due à une lésion du même gène. Les sujets qui en sont atteints ont souvent des signes atténués pouvant être attribués à un défaut fonctionnel du récepteur des androgènes, tels que gynécomastie et hypofertilité. Les auteurs ont amplifié les 8 exons du gène dans 23 familles. C'est dans le premier exon seulement que des

anomalies ont été découvertes, au niveau où se trouvent des répétitions CAG en tandem. Cette répétition polymorphique est dans la partie codante, et correspond à une suite d'une vingtaine de glutamines commençant en position 58.

Le mécanisme de l'allongement de la répétition de codons CAG n'est pas connu avec précision, mais il évoque l'instabilité particulière bien illustrée par l'exemple de l'X fragile présenté en détail dans *m/s* par Jean-Louis Mandel et son équipe (*m/s* n° 6, vol. 7, p. 637). Des phénomènes de *crossing-over* inégal ou de réplication « bégayante » pourraient être en cause.

Chez les malades, les fragments ont une taille augmentée d'environ 75 pb, doublant en gros le nombre des glutamines. La ségrégation avec la maladie a été constante (*lod score* 13,2). La même anomalie a été retrouvée chez 35 malades ayant des origines très diverses. On est donc conduit à penser que l'allongement de la série des glutamines est responsable de ce phénotype particulier. La zone du gène incriminée se situe dans l'exon 1, donc en dehors des domaines de liaison à l'ADN et aux androgènes, zone dont la fonction est encore peu claire. Par analogie avec des zones riches en glutamine dans d'autres protéines, on est tenté de faire jouer à cet allongement un rôle dans la régulation de la transcription. Les effets de ces mutations sur la différenciation sexuelle sont limités, alors que la fonction du récepteur paraît altérée dans les motoneurones. Normalement ces récepteurs sont précisément concentrés dans les neurones du bulbe rachidien et de la moelle épinière, cellules qui dégénèrent dans la maladie. Le mécanisme par lequel l'allongement de la chaîne de polyglutamines conduit à cette dégénérescence reste à élucider.

[La Spada AR, et al. *Nature* 1991 ; 352 : 77-9.]

■■■ **Le monoxyde d'azote diminue l'adhérence des leucocytes à l'endothélium vasculaire.** L'adhérence des polynucléaires neutrophiles (PN) à l'endothélium vasculaire est une étape essentielle de l'inflammation. Plusieurs facteurs sont impliqués : (1) l'expression de molécules d'adhérence à la surface des PN et/ou des cellules endothéliales (voir *m/s* n° 6, vol. 7, p. 540) ; (2) les forces hydrodynamiques de cisaillement qui tendent à débarrasser l'endothélium des PN ; (3) enfin, les interactions de charges électrostatiques entre ces deux types de cellules. P. Kubes, M. Suzuki et D.N. Granger (Shreveport, LO, USA) [1] ont cherché à déterminer si le monoxyde d'azote [NO] produit par l'endothélium vasculaire à partir de la L-arginine inhibe l'adhérence des PN. L'étude a été effectuée sur une préparation de veines mésentériques de chats, par vidéo-microscopie *in vivo*. La superfusion de la préparation par des analogues de la L-arginine qui inhibent la production de NO, entraîne une augmentation de l'adhérence des leucocytes. La réduction du NO produit également une vasoconstriction et une diminution des forces de cisaillement. C'est pourquoi les auteurs ont simulé une diminution de cisaillement veinulaire en créant une occlusion partielle de l'artère mésentérique : cela augmente légèrement l'adhérence des PN, sans commune mesure avec l'accroissement produit par l'inhibiteur de la formation du NO. Ainsi, le NO s'oppose à l'adhérence des leucocytes à l'endothélium vasculaire. L'anion superoxyde, qui inactive NO, favorise l'adhérence des PN ; à l'inverse, la superoxyde-dismutase (qui dégrade le superoxyde) s'oppose à cette adhérence. L'adhérence des PN à l'endothélium vasculaire, une étape importante des phénomènes inflammatoires, est ainsi accessible à de nouvelles approches pharmacologiques.

[1. Kubes P, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 4651-5.]

■■■ **Maladie des « yeux de poisson », HDL-cholestérol et activité lécithine-cholestérol acyltransférase (LCAT).** La maladie des « yeux de poisson » est une maladie héréditaire autosomique récessive, caractérisée par le dépôt cornéen massif d'un matériel lipidique. La maladie s'accompagne d'une absence complète de HDL-cholestérol mais il n'y a pas de maladie coronaire très précoce dans les familles atteintes. Le déficit enzymatique concerne la LCAT ; le déficit familial en LCAT est une maladie métabolique plus diffuse que la maladie des yeux de poisson, car il entraîne des manifestations systémiques, notamment rénales, et une baisse profonde du cholestérol estérifié plasmatique. Dans un travail coopératif rassemblant des laboratoires de RFA, Canada, USA et Pays-Bas, Funke *et al.* [1] ont étudié quatre sujets homozygotes atteints de la maladie des yeux de poisson. Le séquençage direct de fragments d'ADN amplifiés par PCR, codant pour les exons du gène de la LCAT, a permis d'identifier une mutation homozygote résultant de la substitution dans le codon 123 d'une thréonine par une isoleucine. L'étude familiale a montré qu'il existait une relation causale entre cette mutation et le phénotype biochimique.

[1. Funke H, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 4855-9.]

■■■ **Une prédisposition génétique à la maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène et sporadique ?** En 1989, Goldfarb *et al.* décrivaient une mutation sur la protéine des prions en position 129, qu'ils rendaient responsable de certains cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob (*m/s n° 1, vol. 6, p. 77*). Un an plus tard, Owen *et al.* (*m/s n° 8, vol. 6, p. 813*) montraient qu'il s'agissait d'un polymorphisme fréquent dans la population normale et sans signification pathologique, alors que des mutations en d'autres positions se montrent pathogènes (*m/s n° 6, vol. 7, p. 626*). Or deux articles récents, dus à une même équipe londonienne, viennent de remettre en selle l'importance de la mutation 129.

• **Maladie de Creutzfeldt-Jakob iatro-**

gène [1]. *m/s* a relaté en son temps (*n° 4, vol. 2, p. 220*) l'histoire de sujets ayant contracté une maladie de Creutzfeldt-Jakob à la suite d'injections de lots contaminés d'hormone de croissance. Étant donné le mode de préparation de ces lots à partir d'un nombre élevé d'hypophysés, Collinge *et al.* [1] ont estimé qu'en Grande-Bretagne, 1 908 individus ont été potentiellement exposés, alors que 6 d'entre eux ont montré les symptômes de la maladie. Ils ont analysé les gènes de prions chez ces 6 sujets et un 7^e contaminé par une préparation de gonadotrophine. Ils ont constaté que 4 sur 7 portaient, en position 129, à l'état homozygote, l'allèle minoritaire à valine ; ce nombre était de 13 sur 106 chez des témoins, contre 39 homozygotes pour l'allèle à méthionine et 54 hétérozygotes ($p = 0,025$). Sans qu'on puisse absolument l'affirmer, il semble donc qu'une mutation, considérée comme un simple polymorphisme, soit néanmoins susceptible d'augmenter la sensibilité vis-à-vis d'une infection exogène.

• **Maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique [2].** Plus curieuse encore est l'observation faite par Palmer *et al.* [2] sur les formes sporadiques qui représentent au moins 80 % des cas de Creutzfeldt-Jakob. Dans la population générale, la proportion des génotypes pour la position 129 est de 37 % d'homozygotes Met, 12 % d'homozygotes Val, et 51 % d'hétérozygotes. Les auteurs ont testé 22 malades certains et 23 suspects. Sur les 22 malades connus, 16 étaient homozygotes Met, 5 homozygotes Val, 1 seul hétérozygote. Sur les 23 suspects, 13 Met, 6 Val, 4 hétérozygotes, soit une fréquence d'homozygotie respectivement de 95,5 % et de 82 %. La comparaison de l'ensemble des deux groupes avec la population normale donne un χ^2 de 19,4 ($p = 0,00001$). On arrive donc à la conclusion surprenante que l'homozygote en position 129 — et quel que soit l'allèle en cause — est prédisposé à voir apparaître une maladie de Creutzfeldt-Jakob alors que l'hétérozygote lui résisterait. L'interprétation la plus probable est que les homodimères formés entre allèles identiques sont plus enclins à dévelop-

per une forme pathogène, ou à accepter une infection, que les hétérodimères formés à partir d'allèles différents. C'est donc un jalon de plus dans la longue marche qui doit aboutir à la compréhension des encéphalites spongiformes.

[1. Collinge J, *et al. Lancet* 1991 ; 337 : 1441-2.]

[2. Palmer MS, *et al. Nature* 1991 ; 352 : 340-2.]

■■■ **Essai de traitement de la maladie d'Alzheimer par le chélateur desferrioxamine.** Parmi les causes invoquées dans la genèse des cas apparemment non génétiques de la maladie d'Alzheimer, figurent les intoxications, au premier chef par l'aluminium. Un groupe américano-canadien a fait l'hypothèse qu'un chélateur de métaux trivalents pourrait ralentir le processus de détérioration. Ils ont utilisé la desferrioxamine (DFO), habituellement employée pour éliminer les surcharges ferriques. L'étude a porté sur 48 sujets, soumis, soit à la DFO, soit à un placebo, soit laissés sans traitement. Les résultats au bout de deux ans semblent montrer un ralentissement de la détérioration, dont le rythme a été environ deux fois plus lent chez les sujets traités que dans les deux autres groupes. Le mode d'action possible du chélateur a été discuté dans une « brève » récente, en se basant sur l'analogie de la région de l'ADN mutée dans une forme familiale d'Alzheimer avec les éléments sensibles au fer qui interviennent dans la régulation de la ferritine et de la transferrine (*m/s n° 6, vol. 7, p. 631*).

On sait que d'autres traitements se sont targués de succès avant d'être récusés. Il faut donc faire preuve de prudence, tant dans l'acceptation des résultats que dans l'interprétation du mode d'action du chélateur. Il n'en reste pas moins que McLachlan *et al.* ont ouvert une piste intéressante, et que les résultats justifient, comme se bornent à demander les auteurs, une étude multicentrique de plus grande ampleur, susceptible de confirmer ou d'infirmer les espoirs qu'ils suscitent. [McLachlan DRC, *et al. Lancet* 1991 ; 337 : 1304-8.]