

Mais où est donc passé le gène de la chorée de Huntington ?

RÉFÉRENCES

1. Whaley WL, Bates GP, Novelletto A, et al. Mapping of cosmid clones in Huntington's disease region of chromosome 4. *Som Cell Genet* 1991 ; 17 : 83-91.
2. Bates GP, MacDonald ME, Baxendale S, et al. Defined physical limits of the Huntington's disease gene candidate region. *Am J Hum Genet* 1991 ; 49 : 7-16.
3. Bucan M, Zimmer M, Whaley WL, et al. Physical maps of 4p16-3, the area expected to contain the Huntington's disease mutation. *Genomics* 1990 ; 6 : 1-15.
4. Jordan BR. Ilots HTF : le gène annoncé. *médecine/sciences* 1991 ; 7 : 153-60.
5. Kerem BS, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene : genetic analysis. *Science* 1989 ; 245 : 1073-80.
6. Snell RG, Lazarou L, Yougman S, et al. Linkage disequilibrium in Huntington's disease : an improved localization for the gene. *J Med Genet* 1989 ; 26 : 673-5.
7. Theilmann J, Kanani S, Shiang, et al. Non-random association between alleles detected at D4S95 and D4S98 and the Huntington's disease gene. *J Med Genet* 1989 ; 26 : 676-81.
8. Adam S, Theilmann J, Buetow R, et al. Linkage disequilibrium and modification of risk for Huntington's disease. *Am J Hum Genet* 1991 ; 48 : 595-603.
9. Barron L, Curtis A, Shrimpton AE, et al. Linkage disequilibrium and recombination make a telomeric site for the Huntington's disease gene unlikely. *J Med Genet* 1992 (sous presse).
10. McDonald ME, Lin C, Srinidhi L, et al. Complex patterns of linkage disequilibrium in the Huntington disease region. *Am J Hum Genet* 1991 ; 49 : 723-34.

Du 10 au 13 juillet 1991 se sont déroulés à Cardiff les travaux du *Workshop* International sur la chorée de Huntington. Au cours de ces journées, une attention toute spéciale a été réservée à l'exposé et à la discussion des données les plus récentes concernant la localisation précise du gène *HD* (*Huntington's disease*) responsable de l'affection.

Chacun sait en effet que le gène de la chorée avait été localisé dès 1983 par le groupe de Gusella de Boston (MA, USA) à l'extrémité du bras court du chromosome 4 : le marqueur *D4S10* (sonde G8) concerne un locus lié au gène *HD*, et son utilisation permet de réaliser actuellement, avec une relativement grande fiabilité, le diagnostic présymptomatique de la maladie dans les familles. Le locus *D4S10* a été assigné, par emploi des cellules somatiques et expériences d'hybridation *in situ*, au niveau de la sous-bande terminale 4p16-3. Un grand nombre d'autres marqueurs localisés à l'extrémité du bras court du chromosome 4 ont été découverts par la suite, et parmi eux en particulier *D4S90* (le plus distal), très proche de l'extrémité chromosomique. L'étude de quatre familles recombinantes particulières avait initialement

indiqué une localisation télomérique du gène *HD*, proche de *D4S90* ; cependant, malgré un certain nombre de recherches très intensives, le gène *HD* n'a pas été trouvé au télomère. Une localisation plus centromérique du gène *HD* serait maintenant démontrée ; le réexamen de la quatrième famille recombinante [1] a permis de localiser de façon précise l'événement de recombinaison entre les loci *D4S168* et *D4S113* (figure 1), du côté télomérique. Le retypage d'une autre famille [2], par utilisation du marqueur performant VNTR (*variable numbers of tandem repeats*, *m/s* n° 7, vol. 6, p. 690) (par PCR pour des variants correspondant à un nombre variable d'unités répétées) au locus *D4S125*, a précisé la borne proximale de la nouvelle localisation *HD*, limite centromérique située entre les loci *D4S125* et *D4S180*. G.P. Bates, de l'*Imperial Cancer Research Fund* à Londres, a présenté en avant-première lors du *Workshop* les résultats de ses travaux, publiés depuis [2], concernant le clonage dans la nouvelle région *HD* candidate de 2,5 mégabases, comprise entre *D4S125* et *D4S168*. A chaque locus de la carte correspond une ou plusieurs sondes (le plus souvent cosmiques), per-

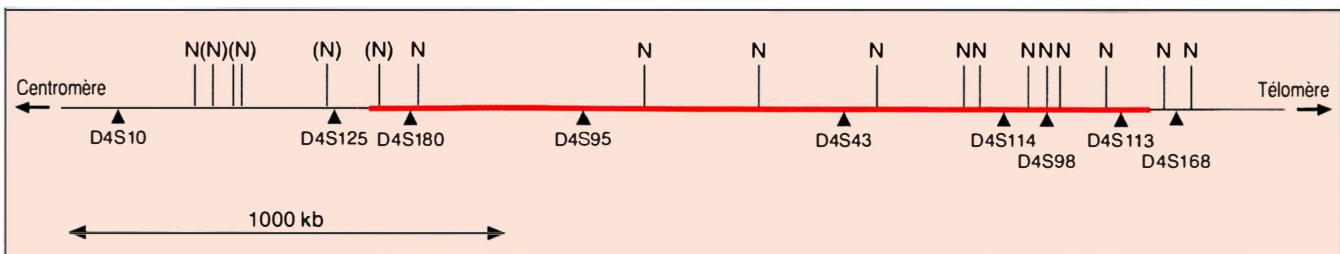


Figure 1. Carte physique de la nouvelle région *HD* candidate, délimitée en rouge entre *D4S125* et *D4S180* en position proximale, et entre *D4S113* et *D4S168* en position distale. L'emplacement approximatif des loci *D4S* principaux est indiqué, ainsi que la position des seuls sites de restriction Not I = N (ceux d'entre eux qui sont partiellement méthylés étant indiqués entre parenthèses). (D'après [2].)

Tableau I						
DÉSÉQUILIBRE DE LIAISON CALCULÉ EN EUROPE ENTRE HD ET LE <i>LOCUS D4S95</i> POUR LES DEUX ALLÈLES PRINCIPAUX AUX POLYMORPHISMES <i>AccI</i> ET <i>Mbol</i>						
Enzyme <i>AccI</i>	HD		non HD		χ^2	φ
	1	2	1	2		
France	14	4	65	51	3,044	0,466
Italie	10	2	57	10	0,024	0,065
Allemagne	30	6	134	74	4,980 ⁺	0,468
Hollande	19	3	54	28	3,488	0,533
Pays de Galles	36	5	57	40	11,060 ⁺⁺⁺	0,670
Enzyme <i>Mbol</i>	HD		non HD		χ^2	φ
	1	2	1	2		
France	12	3	49	46	4,236 ⁺	0,579
Italie	37	3	146	61	8,428 ⁺⁺	0,675
Allemagne	28	7	115	97	8,174 ⁺⁺	0,543
Hollande	24	5	34	32	8,271 ⁺⁺	0,638
Pays de Galles	46	5	57	33	11,930 ⁺⁺⁺	0,684

Résultats du Consortium européen ; avec, comme principal investigateur : Lucotte pour la France, Vivona pour l'Italie, Thies pour l'Allemagne, Van Ommen pour la Hollande, et Harper pour l'Angleterre. Pour le χ^2 , + correspond à $p < 0,05$, ++ à $p < 0,01$, et +++ à $p < 0,001$. Le déséquilibre de liaison est : $\varphi = (a-b) / [a(1-b) + b(1-a)]$, avec $a =$ proportion des chromosomes HD ségrégeant avec l'allèle 1, et $b =$ proportion des chromosomes non HD avec le même allèle.

mettant la plupart du temps de révéler les polymorphismes correspondants. La carte physique détaillée obtenue, schématisée sur la *figure 1*, a été réalisée par la technique des champs pulsés, après utilisation des enzymes de restriction classiques à sites de coupure rares (comme *Not I*), mais aussi avec *Spl I* (CGTACG) et *Csp I* (CGGTCCG), qui devaient *a priori* engendrer de très grands fragments, à cause de leurs sites de reconnaissance de 7 pb (*Spl I* a aussi été utilisée pour ses propriétés de coupure aux rares sites non méthylés entre les îlots CpG).

Un premier apport nouveau d'importance concerne donc la cartographie de la région comprise entre les *loci D4S10* et *D4S168*, et particulièrement l'établissement de la carte physique correspondant au manque d'information en ce point des cartographies antérieures (« trou » compris précédemment, par exemple, entre les segments dénommés I et II pour la cartographie la plus complète réalisée auparavant, et publiée en [3]). La nouvelle région cartographiée est relativement riche en sites de coupure normalement rares, les sites *Csp I* y étant, par exemple, d'une fréquence comparable à celles des sites *Mlu I* et

Nru I. La deuxième notion d'importance tirée de ce travail concerne la comparaison entre les cartes génétiques et physiques de cette région ; la fréquence de recombinaison est relativement élevée entre les *loci D4S10* et *D4S125* (l'essentiel des recombinants connus survenant à l'intérieur de ce « point chaud »), et elle s'abaisse considérablement dans la région distale par rapport à *D4S125* (où ces événements y ont été très rarement décrits). Enfin, troisième point (capital pour la recherche à venir du gène HD dans cette région), on y observe une densité très élevée de sites de coupure rares, indication que de nombreux îlots CpG (et par conséquent de nombreux gènes exprimés) sont présents [4]. Bates et ses collaborateurs indiquent que la carte de la région concernée contient maintenant un nombre suffisant de marqueurs pour être isolée en une série de clones YAC (*yeast artificial chromosomes, m/s n° 5, vol. 6, p. 470*) chevauchants.

Le nombre de gènes dans cette nouvelle région est estimé être de l'ordre d'une cinquantaine, ce qui contraste notablement avec la quasi-absence de gènes dans la région télomérique (où le *locus* HD avait initialement été

recherché). Plusieurs groupes participent activement, en relative collaboration, à la recherche du gène *HD*, et il est probable que sa découverte ne devrait maintenant plus tarder (puisque l'on connaît à présent sa véritable localisation). Cependant, cette région de 2,5 Mb est très grande, et la tâche ne va pas être facile. Plusieurs stratégies sont utilisables pour ce faire : recherche de réarrangements au niveau de l'ADN génomique par utilisation des séquences candidates comme sondes lors d'hybridation avec des ADN HD ; étude des différences quantitatives et qualitatives au niveau de l'expression chez les patients HD par rapport aux témoins normaux ; recherche de mutations ponctuelles des gènes candidats chez les malades...

Une stratégie prometteuse est celle qui, à l'instar de celle utilisée pour la mucoviscidose [5], consiste à étudier les phénomènes de déséquilibre de liaison comme mesure de la distance génétique entre les marqueurs utilisés et le *locus* responsable de l'affection. On savait déjà précédemment qu'il n'existait pas de déséquilibre entre les *loci* HD et *D4S10*, ni avec le *locus* télomérique *D4S90*, mais que ce déséquilibre était, en revan-

che, plus ou moins marqué avec les *loci* *D4S95* et *D4S98* [6, 7], et ce dernier point avait été un argument supplémentaire en faveur de la localisation plus centromérique du gène. Une étude de grande ampleur récemment publiée pour les patients canadiens montre qu'en fait le déséquilibre est présent pour *D4S95*, mais non pour *D4S98* [8]. Cette notion valait sûrement la peine d'être reprise dans le cadre de l'examen des populations d'origine européenne, et le résultat de l'*European HD Consortium* (résumé dans le *Tableau 1*) a été présenté lors du *Workshop*. Il est indéniable que, pour le *locus D4S95*, un important déséquilibre existe. Une première étude en cours de publication [9] confirme que les marqueurs télomériques ne sont pas en déséquilibre de liaison avec le gène *HD* ; une autre étude de grande ampleur récemment publiée [10], fondée sur l'étude des polymorphismes à 23 *loci*, confirme un déséquilibre de liaison élevé en *D4S95* et au *locus* voisin *D4S127*. La recherche actuelle du gène *HD* est par conséquent intensément centrée maintenant au voisinage de ce point particulier du génome ■

Gérard Lucotte

Centre régional de neurogénétique, CHU-CHR de Reims, hôpital Robert-Debré, rue Alexis-Carrel, 51092 Reims, France.

**AVIS AUX AUTEURS
DE TRAVAUX IMPORTANTS**

m/s propose aux auteurs de travaux importants, publiés dans des revues d'audience internationale et de premier niveau, de présenter leurs résultats sous forme de *brève*, de *nouvelle*, voire de *mini-synthèse*, au mieux publiés dans *médecine/sciences* parallèlement à l'article princeps.

LA RÉDACTION

Les manuscrits doivent être adressés à :
médecine/sciences, 6, rue Blanche,
92120 Montrouge, France.
Tél. : (1) 47.35.85.52
Fax : 46.57.10.09