

■■■■ **Thérapie génique et avantage sélectif des hépatocytes corrigés.**

Nous avons rapporté dans *médecine/sciences* les résultats expérimentaux obtenus par l'équipe de Ralph Brinster (Philadelphie, PA, USA) montrant que des hépatocytes transgéniques exprimant le gène d'urokinase pouvaient être totalement remplacés par des hépatocytes transplantés, syngéniques (*m/s*, n° 5, vol. 10, p. 597) ou xénogéniques (*m/s*, n° 8, vol. 11, p. 1180). C'est ce même principe qui est en œuvre dans les remarquables résultats obtenus par Overturf *et al.*, de l'équipe M. Grompe (Portland, OR, USA). Ces auteurs étaient parvenus, en 1993, à obtenir des souris déficientes en fumarylacétoacétate hydrolase, l'enzyme responsable de la tyrosinémie de type I. Ce déficit enzymatique provoque chez l'homme une maladie hépatique extrêmement sévère avec régénération permanente et, constamment, développement d'un hépatocarcinome. Parfois, des nodules de régénération sans déficit enzymatique ont été observés chez des malades, nodules au niveau desquels une inversion de la mutation responsable du déficit

pouvait être observée. Les souris déficientes, quant à elles, meurent dans la période périnatale, notamment par impossibilité d'activer leur gluconéogenèse, ce qui est une des caractéristiques de la mutation létale albino de la souris, dont l'essentiel des troubles semble être dû à la délétion du gène *Fah*, codant pour l'enzyme. Cependant, une équipe scandinave avait montré, en 1992, qu'un produit, le NTBC, était capable de transformer le pronostic des malades atteints de tyrosinémie de type I, en évitant l'accumulation du métabolite le plus toxique (*m/s* n° 10, vol. 8, p. 1111). L'équipe de Grompe a donc administré ce produit NTBC aux souris homozygotes pour l'inactivation des allèles du gène *Fah*, leur permettant d'atteindre l'âge adulte. A ce moment, cependant, les animaux développent inévitablement un hépatocarcinome [1]. Dans l'étude publiée en mars dans *Nature Genetics*, les auteurs greffent à des souris *Fah*-traitées par le NTBC des hépatocytes normaux, c'est-à-dire n'ayant pas le déficit de l'activité de la fumarylacétoacétate hydrolase. Après arrêt du NTBC, ces hépatocytes greffés ont un

tel avantage sélectif sur les hépatocytes déficients qu'ils les remplacent progressivement, recolonisant pratiquement le foie de cellules à activité enzymatique normale. Le même résultat peut être obtenu après injection de rétrovirus recombinant véhiculant le gène *Fah* dans le foie [2]. Ces résultats sont très enthousiasmants puisqu'ils permettent d'envisager, de façon crédible, de traiter les petits malades atteints de tyrosinémie de type I, soit par thérapie génique à l'aide de vecteurs assurant une expression stable, tel les rétrovirus, ou bien par greffe d'hépatocytes allogéniques compatibles. Plus généralement, ces résultats montrent que la thérapie génique des maladies hépatiques, ou par l'intermédiaire des hépatocytes, pourrait être envisageable s'il était possible de conférer aux hépatocytes corrigés un avantage sélectif important vis-à-vis d'un toxique auquel seraient résistants les hépatocytes corrigés.

[1. Grompe C, *et al.* *Nature Genet* 1995 ; 10 : 453-60.]

[2. Overturf K, *et al.* *Nature Genet* 1996 ; 266 : 73.]

FLASH

LA MICROCHIRURGIE GÉNIQUE FAIT DES PROGRÈS : L'OLIGONUCLÉOTIDE MAGIQUE

Mars 1996 pourrait être à marquer d'une pierre blanche dans l'histoire de la génétique : une équipe américaine de Philadelphie (PA) vient de trouver un moyen de réparer, avec une apparente simplicité et une très grande efficacité, des mutations ponctuelles. K. Yoon *et al.*, de l'équipe d'Eric B. Kmieciak ont publié en effet dans le numéro de mars des *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA* une méthode de correction ciblée de l'ADN semblant d'une étonnante efficacité. La méthode consiste à synthétiser un oligonucléotide double-brin aux deux extrémités bloquées par une coiffe covalente de quatre résidus T, formant par conséquent de petites boucles aux extrémités de la tige double-brin [1]. Cette molécule d'une trentaine de paires de nucléotides diffère des oligonucléotides en haltère décrits par Martha Blumenfeld et Marc Vasseur [2] dans ces colonnes car l'un des brins est de l'ADN alors que l'autre brin est un hybride entre de l'ARN modifié par addition de résidus 2'-O-méthyles et un court segment d'ADN encadrant le mésappariement à corriger. Cette modification rend l'hybride ARN-ADN résistant à l'activité ribonucléase H présente dans les cellules de mammifères. L'oligonucléotide est identique à la

région à corriger ou à modifier, sauf au niveau de la paire de bases que l'on désire muter. Dans une première expérience, les auteurs ont testé cette méthode sur une phosphatase alcaline rendue inactive par une mutation ponctuelle, codée par un ADNc plasmidique. L'incubation des cellules avec la molécule chimérique correctrice portant la séquence de la phosphatase alcaline active permet de corriger la mutation inactivatrice dans 30 % des molécules d'ADN complémentaires ! D'autres papiers sont annoncés, dans lesquels les auteurs montrent que des résultats presque aussi brillants pouvaient être obtenus sur des mutations ponctuelles de gènes en position normale dans l'ADN chromosomique. Les mécanismes de ces extraordinaires résultats ne sont pas clairs. Il est probable que l'hybride ADN-ARN peut interagir avec une très forte affinité avec la région équivalente de l'ADN double-brin et, probablement, permettre de déplacer les deux brins de la séquence à corriger qui pourraient hybrider avec les deux brins de la molécule chimérique réparatrice. Les systèmes de réparation cellulaire pourraient alors corriger le mésappariement, dans l'un ou l'autre sens (c'est-à-dire en transformant les bases mésappariées de la séquence génomique en celles de la molécule réparatrice, ou l'inverse). Les perspectives de cette découverte promettent d'être innombrables. Tout d'abord, toutes les

expériences de mutagenèse pratiquée dans des milliers de laboratoires à travers le monde risquent d'en être facilitées. Ensuite, et surtout, une nouvelle ère enthousiasmante est ouverte pour tenter de corriger les maladies génétiques monogéniques dues à des mutations ponctuelles ou, au moins, limitées. La méthode devrait tout d'abord trouver à s'appliquer dans des conditions *ex vivo* de cellules qui seront ensuite retransplantées aux malades. In vivo, l'efficacité de cette méthode pourrait être longtemps limitée par les difficiles problèmes d'insuffisance de bio-disponibilité de ce type de molécule oligonucléotidique. Cependant, nul doute que l'importance de l'enjeu (maladies génétiques, cancers avec mutation activatrice des gènes RAS, etc.) décuplera l'ingéniosité des spécialistes de la vectorisation et de la gallénique. Dans l'immédiat, cette méthode pourrait trouver à s'appliquer dans le traitement de maladies génétiques dans lesquelles la correction est susceptible d'entraîner un énorme avantage aux cellules corrigées par rapport aux cellules anormales. Disant cela, nous pensons naturellement immédiatement à la tyrosinémie de type I.

[1. Yoon K *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 ; 93 : 2071-6.]

[2. Blumenfeld M, Vasseur M. *médecine/sciences* 1994 ; 10 : 274-81.]

A.K.

■■■ **Un gène pour FRAXE.** Dans la région Xq28 se trouvent trois sites fragiles: FRAXA, FRAXE et FRAXF. Il est impossible de les distinguer entre eux en cytogénétique morphologique, mais FRAXA, par sa fréquence, par la gravité de la débilité mentale qui accompagne l'expansion de la séquence (GCC)_n, et par l'énorme intérêt qu'a suscité ce mécanisme d'expansion-méthylation, éclipsent complètement les deux autres. Pourtant, FRAXE ne manque pas d'intérêt puisque, comme FRAXA, il est dû à une amplification de triplets GCC et qu'un retard mental, plus discret, il est vrai, accompagne la méthylation des îlots CpG. La séquence (GCC)_n normale va de 6 à 25 copies [1] et il semble qu'une expansion avec 200 copies ou plus (*m/s n° 4, vol. 10, p. 482*) accompagne cliniquement un retard de langage et des difficultés d'apprentissage [2]. Mais la rareté du FRAXE et la discrétion des manifestations cliniques laisse encore planer beaucoup d'incertitudes. Pour y remédier, il faudrait trouver le gène accompagnant ce site, et c'est à quoi s'emploie l'équipe de Kay Davies à Oxford [3]. Pour y parvenir, elle a choisi l'analyse des séquences conservées du côté des îlots CpG, puisque ceux-ci se trouvent souvent à l'extrémité 5' des gènes. Par cette méthode, elle vient d'isoler un ADNc qui débute à 331 pb de la séquence (GCC)_n du côté distal, avec une queue poly A à 170 pb plus loin. Il doit donc y avoir une grande région intronique, ce qui expliquerait les difficultés qu'il y eut à trouver ce gène jusqu'à présent. La séquence a des homologies avec le gène humain AF-4, gène ubiquitaire situé en 11q23, supposé coder pour un facteur de transcription et impliqué dans la translocation non aléatoire (4;11)(q21;q23) observée dans les leucémies aiguës lymphoblastiques. L'ADNc de FRAXE utilisé comme sonde en *Northern blot* détecte un transcrite de 9,5 kb dans le placenta et dans de nombreux tissus fœtaux et adultes. Dans le cerveau, les structures où il s'exprime le plus sont l'hippocampe

et l'amygdale, qui seraient impliquées dans la mémoire et les émotions [4, 5]. Une connaissance complète de ce gène et de la protéine est donc attendue avec intérêt.

- [1. Allingham-Hawkins DJ, Ray PN. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 72-6.]
- [2. Knight SJL, et al. *Cell* 1993; 74: 127-34.]
- [3. Chakrabarti L, et al. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 275-82.]
- [4. Aggleton PJ. *Exp Brain Res* 1986; 64: 515-26.]
- [5. Adolphs R, et al. *Nature* 1994; 372: 669-72.]

■■■ **A la pêche aux triplets répétés par hybridation *in situ*.** Les microsatellites trinuécléotidiques sont dispersés dans le génome humain et, parmi les dix trinuécléotides possibles, seuls jusqu'à présent, les répétitions de triplets CAG et de CCG avaient été impliquées dans diverses maladies (*m/s n° 9, vol. 8, p. 983; n° 4, vol. 10, p. 472*). Ce n'est que tout récemment qu'une expansion de trinuécléotides GAA a été reconnue responsable de l'ataxie de Friedreich [1]. Grâce à une ligase thermostable (Ampligase), une équipe a mis au point l'an dernier une technique, dite RED (*repeat expansion detection*), pour détecter les expansions de triplets [2]. Cette même équipe vient de démontrer qu'en utilisant ces polymères marqués à la biotine comme sondes en technique de FISH (hybridation *in situ* avec marqueurs fluorescents), on pouvait repérer directement sur métaphases les séquences amplifiées [3]. Ainsi, chez un malade atteint de dystonie myotonique de Steinert et dont la séquence (CTG)_n avait une expansion d'environ 6 kilobases, on peut voir nettement un signal sur les chromatides d'un des deux chromosomes 19 en q13 dans chacune des mitoses observées. Dans les noyaux en interphase, deux points lumineux, proches l'un de l'autre, objectivent la séquence anormale. Mais si

d'autres séquences trinuécléotidiques sont utilisées dans les mêmes conditions en FISH, de nombreux signaux sont retrouvés avec des intensités variées dans divers chromosomes chez des sujets normaux. Les séquences (CCA)_n et (AGG)_n sont préférentiellement localisées dans les régions télomériques. Bien qu'elles soient généralement situées dans des régions non codantes, elles peuvent se trouver dans des introns, et de petites séquences de (CCA)_n ont été vues dans des exons [4]. Pour une cartographie physique d'expansions trinuécléotidiques ségrégeant avec des *loci* spécifiques de maladies, la FISH peut apporter un moyen rapide de détection, et de multiples autres applications peuvent être imaginées.

- [1. Koenig M, et al. *médecine/sciences* 1996; 12: 431-5.]
- [2. Siringo G, Kidd KK. *Epicentre Forum* 1995; 2: 1-3.]
- [3. Haaf T, et al. *Nature Genet* 1996; 12: 183-5.]
- [4. Stalling RL. *Genomics* 1994; 21: 116-21.]

■■■ **Les formes tardives de maladie d'Alzheimer sont aussi associées au gène S182/pré-séniline 1.** Deux gènes homologues responsables de formes familiales de maladie d'Alzheimer à début précoce ont récemment été identifiés, initialement désignés S182 et STM2 (*m/s n° 11, vol. 11, p. 1610*). Depuis, ces deux gènes ont été rebaptisés respectivement pré-séniline 1 et 2 (PS-1 et PS-2). Dans un récent article publié dans *Lancet*, Michelle Wragg et al., associés au groupe collaboratif de la maladie d'Alzheimer, rapportent que le gène PS1 pourrait également être impliqué dans les formes tardives de maladie d'Alzheimer [1]. Ces auteurs ont étudié des échantillons provenant de 208 malades et de 185 sujets indemnes de maladies d'Alzheimer, âgés de 76ans en moyenne. Un polymorphisme génique compor-

tant deux allèles fréquents et situé dans le huitième intron du gène a été étudié par PCR. Le risque de maladie d'Alzheimer est apparu doublé chez les sujets homozygotes pour l'allèle 1 de ce polymorphisme. Cependant, cette association observée chez les sujets blancs n'apparaît pas chez des afro-américains. Cette dernière observation suggère que la nature du polymorphisme n'est pas elle-même liée au facteur de risque, mais est plutôt en déséquilibre de liaison avec une caractéristique moléculaire située ailleurs, dans le gène ou ses séquences régulatrices. Des études ultérieures devront déterminer s'il existe des différences quantitatives ou qualitatives dans l'expression du gène *PSI* chez les sujets porteurs de l'allèle 1 comparés à ceux possédant l'allèle 2.

[1. Wragg M, et al. *Lancet* 1996 ; 347 : 509-12.]

■■■■ **Faut-il avoir peur des sites fragiles communs ?** Les sites fragiles communs ont fait l'objet d'une monographie [1], ce qui prouve l'intérêt qu'on leur porte ; ils existent à l'état normal dans le génome humain et peuvent être mis en évidence en culture *ex vivo*, grâce à divers artifices : en utilisant un milieu pauvre en acide folique, ou en y ajoutant du BrdU, de la distamicyne A ou de l'aphidicoline, substances intervenant toutes à différentes étapes de la réplication de l'ADN. La fréquence des sites fragiles communs varie selon les groupes ethniques, et il est parfois frappant de voir l'un d'entre eux objectivé par des cassures, présentes dans presque toutes les métaphases d'un sujet cliniquement normal, ou encore chez plusieurs membres bien portants d'une même famille, puisque la transmission de ces sites fragiles est dominante autosomique. De nombreuses publications font état d'associations avec des anomalies diverses : avortements sponta-

nés, syndromes malformatifs. Mais rien, jusqu'à présent, n'autorise à les considérer comme responsables d'un quelconque état pathologique et on connaît encore mal leur structure et leur signification (*m/s n° 10, vol. 5, p. 784*). Ils se situent plutôt dans des zones à réplication tardive et par la technique des bandes G ; on les trouve dans les régions pâles [2]. Or, ces caractéristiques sont aussi celles des sites d'intégration des virus et l'on sait, par ailleurs, que l'adénovirus de type 5 interagit avec l'aphidicoline pour faire apparaître des cassures dans les chromosomes là où se situent les sites fragiles [3]. Pour toutes ces raisons, et parce que certains virus, comme le papillomavirus [4], semblent s'intégrer effectivement dans des sites fragiles, plusieurs auteurs [5, 6] ont suggéré que les virus s'intégraient préférentiellement dans de tels sites qui pourraient donc représenter potentiellement l'étape initiale d'un processus tumoral. Sans qu'il soit possible de généraliser, une étude moléculaire vient de démontrer que le site fragile FRA3B correspond, en effet, au site d'intégration du papillomavirus humain HPV 16 [7]. Dans un carcinome rénal héréditaire, une translocation (3;8) avait été observée dans la région 3p14.2, site du FRA3B. Le point de cassure fut d'abord trouvé inclus dans un YAC qui fut ensuite sous-cloné. En hybridation *in situ* fluorescente (FISH), les sous-clones utilisés comme sondes montrèrent que les cassures se produisaient dans une région étalée sur 50 kb environ, une même sonde pouvant donner un signal tantôt d'un côté, tantôt de l'autre du point de cassure. Mais l'hypothèse, venant évidemment à l'esprit, de séquences de triplets répétés ne fut pas confirmée par un séquençage partiel. En revanche, celui-ci révéla une région d'identité avec le site d'intégration du papillomavirus de type 16 (HPV16), préalablement caractérisé à partir d'ADN provenant d'un cancer du col utérin [8]. Dans ce cancer, la région 3p14 était la seule à avoir intégré HPV16, avec

une amplification du virus et de l'ADN génomique avoisinant d'environ dix fois. Dans un certain nombre de lignées provenant d'autres cancers cervicaux, une amplification de l'ADN de papillomavirus au voisinage des gènes *c-MYC* et *N-MYC* et s'accompagnant d'une augmentation de l'expression de ces gènes a été observée. Enfin, dans les cancers du tractus génital, la perte de l'hétérozygotie de la région 13p14 est l'événement le plus fréquent. Ainsi, le problème de la signification des sites communs fragiles reste posé, en particulier celui de leur rôle dans certains processus de tumorigénèse.

[1. Sutherland GR, Hecht F. *Oxford monographs on medical genetics*. Oxford: Oxford University Press, 1985.]

[2. Laird C, et al. *Trends Genet* 1987 ; 3 : 274-81.]

[3. Caporossi D, et al. *Cancer Genet Cytogenet* 1991 ; 54 : 39-53.]

[4. Smith PP, et al. *Genes Chrom Cancer* 1992 ; 5 : 150-7.]

[5. Cannizzaro LA, et al. *Cancer Genet Cytogenet* 1988 ; 33 : 93-8.]

[6. Popescu NC, et al. *Hum Genet* 1990 ; 84 : 383-6.]

[7. Wilke CM, et al. *Hum Mol Genet* 1996 ; 5 : 187-95.]

[8. Wagatsuma M, et al. *J Virol* 1990 ; 64 : 813-21.]

■■■■ **Rétinite pigmentaire liée à l'X : un gène candidat pour le locus distal.** L'existence de deux gènes (RP2 et RP3) séparés sur l'X par 15 à 20 cM rend malheureusement aléatoire le dépistage des femmes hétérozygotes dans cette forme, la plus sévère des rétinites. Bien qu'ils soient situés dans une région très explorée du chromosome X, en Xp21, aucun de ces deux gènes n'a encore été isolé [1]. Un candidat nouveau [2], obtenu par amplification d'exons, et baptisé *ETX1* (*exon trapping chromosome X clone 1*) est proposé par une équipe d'Édimbourg.

Il est situé entre *CYBB* (gène impliqué dans la granulomatose septique) [3] et *OTC* (gène codant pour l'ornithine carbamyl transférase). Mais la recherche de mutations sur 45 sujets atteints de XIRP ne permet pas de conclure pour l'instant.

[1. Kaplan J, *et al. médecine/sciences* 1995; 11: 325-35.]

[2. Dry KL, *et al. Hum Mol Genet* 1995; 4: 2347-53.]

[3. Morel F, *et al. médecine/sciences* 1992; 8: 912-20.]

■■■ **Les isochromosomes pour le bras long de l'X ne seraient pas de vrais isochromosomes.** Comme leur nom l'indique, les isochromosomes sont constitués de deux bras identiques, disposés de part et d'autre du centromère. Ce dernier, au lieu de se cliver longitudinalement, se rompt transversalement, et le bras situé au dessus de la cassure est définitivement perdu. C'est du moins ainsi que le mécanisme fut décrit pour la première fois dans une plante à fleurs, la fritillaire. Dans l'espèce humaine, le plus fréquemment rencontré est l'isochromosome pour le bras long de l'X ou i(Xq), chez les sujets féminins possédant un autre X normal. Le caryotype 46, X i(Xq) a pour conséquence un phénotype turnérien et 15 % environ des syndromes de Turner possèdent cet isochromosome. Par l'étude des bandes C, qui objectivent les centromères, on savait que deux sur trois de ces i(Xq) étaient, en fait, dicentriques et, par analyse moléculaire, on avait trouvé du matériel appartenant au bras court, deux constatations remettant en cause le mécanisme de formation de ces isochromosomes [1]. L'équipe de H.F. Willard [2] vient de faire une analyse très soignée de la région péri-centrique de onze i(Xq) par hybridation *in situ* en fluorescence à l'aide de sondes couvrant la région située de part et d'autre du centromère. Sur ces onze isochromo-

somes, trois étaient dicentriques et, entre les deux centromères, se trouvaient environ 12 mégabases de matériel originaire du bras court. Sur les huit isochromosomes morphologiquement monocentriques, sept montraient deux signaux distincts avec des sondes α -satellites, attestant l'existence de deux centromères et, là encore, du matériel appartenant au bras court était retrouvé. Les points de cassure ne se situent donc pas dans le centromère, mais bien au-dessus, dans une région du bras court allant de Xp11.21 à p11.22, qui contiendrait des séquences homologues de celles du centromère, favorisant ainsi des échanges anormaux, avec cassure et fusion en U. Rien à voir donc avec la classique division transversale du centromère observée chez les plantes et les insectes, qui ne se produit peut-être jamais dans les cellules humaines. De la fritillaire à la femme, on le voit, il y a loin dans la phylogenèse.

[1. Lorda-Sanchez I, *et al. Am J Hum Genet* 1991; 49: 1034-40.]

[2. Wolff DJ, *et al. Am J Hum Genet* 1996; 58: 154-60.]

■■■ **Les minisatellites sont indifférents aux radiations ionisantes.** Ces éléments constitués de séquences répétées en tandem, que sont les minisatellites, situés préférentiellement dans les régions télomériques, sont éminemment instables et participent à cette labilité du génome dont nous n'avons probablement pas encore perçu toutes les conséquences (*m/s n° 11, vol. 10, p. 1152*). L'instabilité spontanée peut-elle être modifiée par des agents extérieurs ? Une équipe japonaise a tenté de répondre à cette question en recherchant si des modifications de l'instabilité germinale étaient apparues chez les sujets exposés aux irradiations des bombes atomiques de Hiroshima et Nagasaki : chez 64 enfants nés de parents dont l'un

avait été irradié, le pourcentage de mutations par *locus* et par gamète pour six minisatellites ne diffère pas de celui du groupe témoin [1].

[1. Kodaira M, *et al. Am J Hum Genet* 1995; 57: 1275-83.]

■■■ **Rétinite pigmentaire récessive : phototransduction et phosphodiésterases.** Les phosphodiésterases, comme la rhodopsine, jouent un rôle important dans la cascade de phototransduction des bâtonnets de la rétine. A l'origine des rétinites pigmentaires transmises en récessivité, on avait déjà trouvé des mutations du gène de la sous-unité β de la phosphodiésterase (PDEB) du GMP cyclique. Comme J-C Dreyfus (*m/s n° 8-9, vol. 9, p. 1005*) l'avait prévu, le gène codant pour la sous-unité α (PDEA) peut lui-aussi être impliqué et des mutations viennent d'être découvertes, mais seulement chez trois malades sur 340 [1]. Il reste donc encore beaucoup de gènes à découvrir dans les rétinites, surtout dans les formes transmises en récessivité.

[1. Hung SH, *et al. Nature Genet* 1995; 11: 468-71.]

■■■ **Un gène suppresseur de tumeurs impliqué dans la cylindromatose familiale.** Dans cette maladie transmise en dominance, mais où les femmes sont plus sévèrement frappées que les hommes, on voit apparaître dans le cuir chevelu de nombreuses tumeurs confluentes développées à partir des annexes tégumentaires (follicules pileux, glandes cébacées...). Les études généalogiques faites sur deux familles anglaises donnent à penser qu'elles ont un ancêtre commun. Par analyse de ségrégation à l'aide de microsatellites, le gène a pu être

localisé en 16q12-q13; il est compris dans un intervalle de 6cM entre *D16S411* et *D16S416* [1]. Les principaux gènes candidats dans cette région sont deux inhibiteurs de la croissance cellulaire, *RBL2* (*retinoblastoma-related gene*), et le gène de la métallothionéine 3, qui inhibe la croissance des neurones corticaux du rat nouveau-né et dont l'expression est très abaissée dans la maladie d'Alzheimer (*m/s n° 2, vol. 9, p. 228*). D'autres gènes codant pour les métallothionéines se trouvent aussi sur le chromosome 16. Avant même qu'il soit isolé, on peut prévoir que le gène impliqué est un gène suppresseur de tumeurs car une perte de l'hétérozygotie de la région a été retrouvée dans tous les cylindromes étudiés jusqu'à présent (au nombre de 19, provenant de 4 malades différents). Enfin, il est intéressant de noter la spécificité de la prédisposition aux tumeurs dans ces familles qui ne présentent pas de carcinomes baso- ou spinocellu-

lares, pourtant beaucoup plus fréquents dans la population générale que les cylindromes.

[1. Biggs PJ, *et al. Nature Genet* 1995; 11: 441-3.]

■■■■ **Un gène énigmatique découvert en se promenant dans la région Xp11.2.** Pour trouver les gènes de la région Xp11.2 (Wiskott-Aldrich, thrombocytémie liée à l'X [*m/s n° 6, vol. 11, p. 917*], rétinite pigmentaire PR2, cécité nocturne, entre autres), l'équipe d'Uta Francke a constitué un *contig* qu'elle tente d'exploiter à fond. C'est ainsi qu'un gène inconnu vient d'être trouvé, *RBM3* (pour *RNA binding motif protein*), codant pour un polypeptide ayant beaucoup de similitude avec le groupe des protéines se liant à l'ARN [1]. Rappelons que les protéines se liant à l'ARN contiennent des domaines

riches en arginine et en glycine et qu'elles se divisent en deux groupes: RS, avec de multiples copies de dipeptides arginine-sérine, et RGG, possédant un domaine riche en arginine, glycine, et acides aminés aromatiques. Le domaine de liaison à l'ARN de *RBM3* ressemble à celui de deux protéines récemment identifiées, le transcrite du gène *YRRM*, impliqué dans l'azoospermie, et hnRNP (*heterogeneous nuclear ribonucleoprotein*), une glycoprotéine qui est aussi un auto-antigène. L'analogie de séquence et de taille de *RBM3* avec une protéine du maïs fixant l'ARN (*AAIP*) fait supposer qu'elle appartient à un sous-groupe de protéines dont les sites de fixation seraient communs et qui joueraient un rôle important dans la transcription, des plantes jusqu'aux mammifères.

[1. Derry JM, *et al. Hum Mol Genet* 1995; 4: 2307-11.]