

petite région permettant une complémentation fut délimitée en 9q43.

### Un travail déjà tout mâché

C'est à partir de ce stade que l'équipe a bénéficié d'une double chance: 1) lors de la traque du gène *TSCI* dont les mutations sont responsables de la plupart des cas de la sclérose tubéreuse, la région avait été entièrement séquencée sur 1,4Mb. Parmi les trente gènes de la région candidate se trouvait le groupe des gènes *SURFEIT*, gènes de ménage au nombre de six (de *SURF1* à *SURF6*) qui avaient retenu l'attention en raison de leur disposition en « cluster » (ils sont tous très proches les uns des autres) et parce qu'ils sont très conservés dans l'évolution. On les retrouve chez les oiseaux, (qui ont divergé des mammifères depuis 600 millions d'années). 2) Parmi ces six gènes *SURF*, le gène *SURF1* se présentait comme un candidat privilégié car son homologue chez la levure, *SHY1* restaure l'activité COX du mutant *pet*, et code pour une protéine nécessaire à l'activité de la chaîne respiratoire mitochondriale. Il fut donc étudié en priorité. De fait, l'ADNc de *SURF1* restaure l'activité COX dans les fibroblastes de malades. La comparaison des séquences protéiques prédites entre la levure, le poisson *Fugu rubripes*, la souris et l'homme montre une grande conservation, surtout dans les

domaines transmembranaires. Enfin, preuve supplémentaire si besoin était, cinq mutations différentes devant entraîner une protéine tronquée ont été trouvées dans les allèles de malades appartenant à trois familles non apparentées.

### L'énigme de l'atteinte sélective du système nerveux

Par conséquent, les malades atteints de forme classique de syndrome de Leigh avec déficience COX, qui appartiennent pour la plupart au même groupe de complémentation, sont très probablement porteurs d'une mutation du gène *SURF1*, en l'absence de toute atteinte des sous-unités de structure du complexe COX. Le gène en cause dans la forme québécoise devrait aussi pouvoir être isolé par cette même méthodologie, ainsi que les cas dus à une déficience du complexe 1 et le syndrome de déplétion de l'ADNmt. On ignore encore le rôle précis du gène *SURF1*. Il pourrait coder pour un facteur d'assemblage ou de maintenance spécifique du complexe COX chez l'homme. Il reste à comprendre comment une déficience d'un gène ubiquitaire provoque cette atteinte sélective du tissu nerveux, phénomène observé dans d'autres maladies neurodégénératives. Récemment une enzyme de la famille des protéases AAA (codées chez la levure par des gènes mitochondriaux), la paraplégine, a été trouvée impli-

quée dans une paraplégie spastique héréditaire, caractérisée par une dégénérescence des axones de la moelle épinière [7]. L'étude de ces nouvelles classes de gènes intervenant chez l'homme dans des désordres neurodégénératifs est ouverte et risque d'être fort intéressante.

S.G.

1. Rustin P, Munnich A, Rötig A. Dix ans d'exploration des maladies mitochondriales: une collaboration modèle entre chercheurs et cliniciens. *Med Sci* 1996; 12 (suppl n° 10): 37-43.
2. Bourgeron T, Rustin P, Chrétien D, et al. Mutation of a nuclear succinate deshydrogenase gene results in mitochondrial respiratory chain deficiency. *Nat Genet* 1995; 11: 144-9.
3. Lee N, Morin C, Mitchell G, Robinson BH. Saguenay Lac Saint Jean cytochrome oxidase deficiency: sequence analysis of nuclear encoded COX subunits, chromosomal localization and anomaly in subunit VIc. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1406: 1-4.
4. Munaro M, Tiranti V, Sandona D, Lamantea E, Uziel G, et al. A single cell complementation class is common to several cases of cytochrome c oxidase-defective Leigh's syndrome. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 221-8.
5. Zhu Z, Johns T, Fu I, et al. *SURF1*, encoding a factor involved in the biogenesis of cytochrome c oxidase, is mutated in Leigh syndrome. *Nat Genet* 1998; 20: 337-43.
6. Cuthbert AP, Trott DA, Ekong RM, et al. Construction and characterization of a highly stable human: rodent monochromosomal hybrid panel for genetic complementation and genome mapping studies. *Cytogenetic Cell Genet* 1995; 71: 68-76.
7. Casari G, De Fusco M, Ciarmatori S, et al. Spastic paraplegia and OXPHOS impairment caused by mutations in paraplegin, a nuclear-encoded mitochondrial metalloprotease. *Cell* 1998; 93: 973-83.

## ■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Un pas vers le traitement par transfert de gène de déficits immunitaires combinés sévères? (suite).** En 1998, Alain Fischer rapportait dans ces colonnes les travaux de Bunting et al. (Memphis, TN, USA) sur la correction du déficit immunitaire par thérapie génique chez des souris immunodéficientes par déficit en JAK-3: l'injection de progéniteurs hématopoïétiques infectés par un vecteur rétroviral contenant le gène de JAK-3 (*m/s* 1998, n° 4, vol. 14, p. 510). On observait un avantage sélectif des lymphocytes

transduits, leur proportion étant très supérieure à celle des autres cellules myéloïdes transduites. Aujourd'hui sur le même modèle, l'équipe de Bunting rapporte les capacités immunitaires retrouvées chez les souris ayant subi une thérapie génique de JAK-3 après infection par le virus Influenza A, léthal chez les souris non traitées [1]. Non seulement les souris survivent mais l'importance de leur réaction immunitaire est tout à fait comparable à celle des souris témoins normales: elles produisent des immu-

noglobulines spécifiques du virus et ont une réponse lymphocytaire T CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup> normale. Elles survivent à 90 %. L'avantage sélectif des lymphocytes transduits est confirmé. Enfin, la présence d'un petit nombre de cellules semble suffisante pour guérir les troubles immunitaires, ce qui augure bien d'une possible application à l'homme.

[1. Bunting KD, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 232-7.]