

miase africaine, offrent une alternative intéressante. En effet, ces insectes ont en symbionte des bactéries à l'intérieur des cellules de leur intestin ou d'autres tissus, et l'on pourrait créer des mouches tsé-tsé « pseudotransgéniques » en injectant le gène, non dans la mouche, mais dans le symbionte. Bien que *An. gambiae* ne possède pas ce type de bactérie, certains chercheurs testent si *Wolbachia pipientis*, une bactérie vivant dans les ovaires des mouches tsé-tsé, pourrait être introduite chez l'anophèle [1]. D'autres prennent une voie plus classique en utilisant, soit des rétrovirus, soit des éléments transposables, du type des éléments P, fonctionnels chez la drosophile. H. Robertson, de l'université d'Illinois (USA) travaille, quant à lui, sur une famille d'éléments transposables appelés *mariner*, présents chez de

nombreux insectes [5]. *An. gambiae* possède un *mariner* proche de celui de certaines mouches, mais ces *mariner* semblent avoir perdu leur capacité de transposition. C'est pourquoi cette équipe a ajouté à cet élément transposable une séquence promotrice puissante, espérant ainsi lui redonner le pouvoir de se mobiliser. En attendant que les chercheurs arrivent à créer des insectes transgéniques, plusieurs gènes candidats anti-*Plasmodium* auront peut-être été isolés. Le but final serait de créer des moustiques transgéniques avec plusieurs gènes afin de diminuer les risques de résistance du parasite. Il faudra bien sûr s'assurer de l'absence de danger d'une telle approche avant de lancer dans la nature un grand nombre d'insectes transgéniques. Il s'agit d'un programme échelonné sur quinze à

vingt ans, a déclaré Tore Godal, le responsable des maladies tropicales à l'OMS, mais sur lequel il est possible de fonder de réels espoirs [1].

E.D.

1. Aldhous P. Malaria: focus on mosquito genes. *Science* 1993; 261: 546-8.
2. James AA. Mosquito molecular genetics: the hands that feed bite back. *Science* 1992; 257: 37-8.
3. Zheng L, Collins FH, Kumar V, Kafatos FC. A detailed genetic map for the X chromosome of the malaria vector, *Anopheles gambiae*. *Science* 1993; 261: 605-8.
4. Muller HM, Crampton JM, della Torre A, Sinden R, Crisanti A. Members of a trypsin family in *Anopheles gambiae* are induced in the gut by blood meal. *EMBO J* 1993; 12: 2891-900.
5. Robertson HM. The *mariner* transposable element is widespread in insects. *Nature* 1993; 362: 241-5.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Localisation chromosomique et clonage du gène de la maladie de Krabbe.** La maladie de Krabbe ou leucodystrophie à cellules globulaires est une affection neurologique à hérédité récessive autosomique due au déficit en galactosylcérosidase (GALC). Ce déficit empêche la dégradation du galactosylcérosidase; il est d'une haute gravité et conduit à la mort en général dans les deux premières années. C'est une des rares lipidoses dont le gène n'avait pas encore été cloné. L'équipe de Wenger (Philadelphie, PA, USA) a fait coup double en décrivant, dans deux articles séparés, et la localisation chromosomique et le clonage de l'ADNc. Le siège du gène sur le chromosome 14, déjà suggéré en 1990 [1], était probable parce qu'un déficit en GALC de la souris, mutation « *twitcher* », est sur le chromosome 12, dans une région homologue du 14 humain. Associée à des cher-

cheurs de Jérusalem, l'équipe de Philadelphie a étudié [2] seize familles par analyse de liaison, montrant une localisation sur le bras long, en 14q24-q32 (*lod score* supérieur à 13) (*m/s n° 12, vol. 9, p. 1418*). Un déséquilibre de liaison entre le *locus* de la maladie et un marqueur voisin a été, en outre, découvert dans une communauté druze en Israël. La recherche du gène [3] est partie d'une fraction purifiée de GALC de cerveau, dont la portion N-terminale a pu être séquencée. Des amorces nucléotidiques dérivées ont été utilisées pour amplifier de l'ARN de testicule de chat, tissu particulièrement riche en GALC. Le produit obtenu a servi à cribler des banques de testicule et de cerveau humain. Les clones ainsi isolés ont permis l'analyse de la région codante et la déduction de la séquence des 669 acides aminés, dont 26 pour un peptide signal. La transfection de

l'ADNc en cellules COS a montré l'apparition d'une activité GALC, toutefois très faible, et qui pouvait être notablement amplifiée en modifiant la séquence qui entoure le codon d'initiation; celle-ci est en effet peu favorable à une expression forte sous forme native, ce qui explique peut-être la faible activité de l'enzyme dans les tissus normaux.

L'obtention de ce clone est un premier pas dans l'analyse moléculaire de la maladie, prometteur de progrès rapides, car plusieurs modèles animaux existent (souris mais aussi chat, chien, mouton), qui pourront être exploités pour des tentatives thérapeutiques.

- [1. Zlotagora J, et al. *Am J Hum Genet* 1990; 47: 37-44.]
- [2. Oehlmann R, et al. *Am J Hum Genet* 1993, 53: 1250-5.]
- [3. Chen YQ, et al. *Hum Mol Genet* 1993, 2: 1841-5.]