

■■■ Un déficit en cytochrome

**b5.** Les méthémoglobinémies, dues à un excès dans le sang de la forme oxydée de l'hémoglobine, peuvent relever de plusieurs causes: (1) une cause toxique, la présence d'oxydants dans l'eau, surtout des nitrites, (on connaît l'intoxication des nourrissons par de l'eau de puits); (2) une anomalie de l'hémoglobine, les hémoglobines M, dans lesquelles l'atome de fer de l'hémoglobine est sous forme ferrique  $Fe^{3+}$  et ne peut être réduit en fer ferreux  $Fe^{2+}$ ; (3) deux types d'anomalies de la voie de réduction de la méthémoglobine, le déficit en cytochrome b5 réductase, qui est rare, et celui en cytochrome b5, qui semble exceptionnel; en effet, de ce dernier on ne connaît qu'un seul cas [1]. Ce sujet, qui présente un taux de méthémoglobine allant de 12 % à 19 %, a été réexaminé très récemment. Utilisant un ADNc décrit en 1988 [2], Giordano *et al.* (Rootston, OH, USA et Rehovot, Israël) ont séquencé l'ADNc de réticulocytes, et montré que, chez le malade, est apparue une délétion de 16 pb, entraînant un signal de terminaison après 45 acides aminés [3]; les auteurs n'ont détecté aucune trace de séquence normale chez ce malade homozygote. La même observation fut faite sur de l'ADNc provenant des leucocytes. L'analyse de l'ADN génomique montra que la lésion initiale était une mutation AG → GG à la jonction 3' du premier intron, provoquant la mise en jeu d'un site d'épissage situé 16 pb en aval, dans l'exon 2. Cet épissage anormal est donc la cause du déficit et de la méthémoglobinémie. Deux questions restent à discuter: (1) dans l'article original décrivant le malade, Hegesh *et al.* [1] détectaient 25 % du taux normal de cytochrome b5. On peut concevoir qu'une partie du messager ait

échappé à l'épissage anormal, mais les auteurs actuels n'en ont pas trouvé trace; (2) ce malade, à sa naissance, avait été considéré comme une fille; il s'est avéré être un garçon, porteur d'un pseudohermaphrodisme masculin. Un déficit en b5 peut-il expliquer cette situation? La surrénale normale contient du cytochrome b5 [4]. En outre, les adénomes corticosurrénaux, qui produisent une forte quantité d'androgènes, contiennent une activité b5 importante [5]. Il est donc possible qu'un déficit en cytochrome b5 entraîne une insuffisance de production d'androgènes.

[1. Hegesh E, *et al.* *N Engl J Med* 1986; 314: 757-61.]

[2. Yoo M, Steggle AW. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 156: 576-600.]

[3. Giordano SJ, *et al.* *Hum Genet* 1994; 93: 568-70.]

[4. Giordano SJ, Steggle AW. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1172: 95-110.]

[5. Sakai Y, *et al.* *J Clin Endocr Metab* 1994, sous presse.]

■■■ *Hox11* contrôle la genèse de

la rate. Les gènes *Hox* sont des gènes homéotiques qui codent tous pour un même motif, appelé *homeobox*, facteur de transcription qui se fixe de façon spécifique sur certaines séquences d'ADN. La plupart des gènes *Hox* sont alignés le long d'un chromosome, dans un ordre qui reflète celui de leur expression le long de l'axe antéro-postérieur de l'embryon. Ils s'expriment selon un code combinatoire et déterminent les positions relatives des cellules au sein de l'organisme [1]. Il existe aussi des gènes *Hox* isolés, situés en dehors des quatre complexes *Hox*, dont la fonction est encore mal connue.

Le gène *Hox11* a été isolé pour la première fois dans les leucémies lymphoblastiques aiguës avec translocation chromosomique t(10;14) (q24;q11); cette translocation juxtapose *Hox11* avec un gène codant pour le récepteur des lymphocytes T et réoriente son expression dans les thymocytes. Pour étudier le rôle fonctionnel de *Hox-11*, l'équipe de Korsmeyer (Saint-Louis, MO, USA) a créé des souris transgéniques homozygotes pour une mutation insertionnelle du gène *Hox11* [2]. Les souris *Hox11*<sup>-/-</sup>, obtenues avec la fréquence mendélienne attendue, ont un aspect et une fertilité tout à fait normaux. Pourtant, chez les souris sauvages, le gène s'exprime dans de nombreux tissus embryonnaires, des arcs branchiaux au cerveau postérieur. La seule anomalie que présentent les souris transgéniques, de taille (!), est l'absence totale de rate. Les cellules du mésoderme qui se condensent et s'organisent pour former la rate n'apparaissent pas chez l'embryon *Hox11*<sup>-/-</sup> et l'asplénisme total est manifesté, en particulier, par la présence de corps de Jolly dans les hématies des souris *Hox11*<sup>-/-</sup>. Il s'agit de la première description d'un gène à *homeobox* spécifiquement nécessaire à la genèse d'un organe. La redondance est habituelle dans les gènes homéotiques; d'ailleurs, l'absence de *Hox11* n'a pas de conséquence au niveau du développement du pharynx, des muscles masticateurs ni des noyaux des nerfs moteurs crâniens. Cette observation est à rapprocher des rares cas rapportés d'asplénisme congénital isolé, décrit dans certaines familles humaines [3].

[1. Jacob F. *médecine/sciences* 1994; 10: 145-8.]

[2. Roberts CWM, *et al.* *Nature* 1994; 368: 747-9.]

[3. Waldman JD, *et al.* *J Pediatr* 1977; 90: 555-9.]