

Les nouvelles de ce numéro ont été préparées par :
Yves Beuzard⁽¹⁾
Pascale Briand
Jean-Claude Dreyfus
Jean-Pierre Grünfeld
Axel Kahn
Gérard Lucotte⁽²⁾
Marc Peschanski

(1) Inserm U.91-, Cnrs UA 607, hôpital Henri Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France.

(2) Laboratoire d'anthropologie moléculaire (CEABH), UER de Cochin-Port-Royal, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

SOMMAIRE DES NOUVELLES BRÈVES

Importance du récepteur du NGF dans la différenciation rénale (p. 74).

Rétrotransposition *de novo* à l'origine d'une neurofibromatose de type 1 (p. 76).

Facteurs d'échanges, petites G-protéines et oncogènes (p. 81).

Un point chaud de mutation au niveau du gène précurseur de la protéine amyloïde chez les individus atteints de la maladie d'Alzheimer (p. 81).

Souris déficientes en interleukine 4, produites par recombinaison homologue (p. 83).

Les récepteurs de la calcitonine, de l'hormone parathyroïdienne et de la sécrétine : une nouvelle classe de récepteurs liés aux protéines G (p. 84).

Clonage de récepteurs présomptifs du NMDA : il y en a un de trop ! (p. 84).

Détection par PCR de cellules métastatiques circulantes (p. 85).

Très près d'essais cliniques du NGF (*nerve growth factor*) dans la maladie d'Alzheimer (p. 85).

Détection par PCR de cellules métastatiques circulantes (p. 89).

Délétion d'un gène de la stéroïde 5 α -réductase 2 dans des pseudohermaphrodismes masculins (p. 90).

Régulation de l'activité de la tyrosine kinase p 60^{src} par une cascade de phosphorylations (p. 90).

Sclérose en plaques et TNF- α , les liens se resserrent (p. 90).

Le gène humain de la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase est localisé sur le chromosome 1 (p. 91).

Identification du produit protéique du gène de la neurofibromatose NF1 (p. 91).

Une forme d' α -thalassémie à transmission récessive liée au sexe

Dans une nouvelle récente (*m/s* n° 10, vol. 7, p. 1091) était relatée l'existence d' α -thalassémies liées à des délétions de l'extrémité du bras court du chromosome 16 n'englobant pas le gène lui-même, et ducs à la perte d'un facteur de contrôle. Plus étrange encore, on envisage maintenant une α -thalassémie à transmission liée au sexe ! Il y a dix ans qu'en Grande-Bretagne, Weatherall *et al.* [1] ont décrit des syndromes d' α -thalassémie associés à un retard mental. Les travaux de la même équipe ont abouti à scinder ces cas en deux catégories : certains malades [2] sont porteurs d'une délétion qui englobe le *locus* α -globine en 16p13,

expliquant à la fois la thalassémie et les signes d'accompagnement, que l'on peut rattacher à la perte d'autres gènes inclus dans la zone amputée. Mais sur les 13 sujets étudiés, cinq ne portaient aucune délétion du chromosome 16 [3]. Tous les cinq étaient génétiquement masculins, bien que l'un d'eux présentât un phénotype féminin. Leur tableau clinique était homogène : retard mental profond, microcéphalie, anomalies de la face et des organes génitaux. Ils partageaient également la présence dans les globules rouges, à des taux modérés, d'hémoglobine H (formée de quatre sous-unités β), et d'inclusions d'HbH dans leurs héma-

ties. Leur thalassémie restait cependant très bénigne par rapport au tableau habituel de la maladie à HbH, qui implique en principe la perte de trois des quatre gènes de globine α .

Deux problèmes principaux se posent quant à la nature de cette hémoglobinopathie ; l'un, celui de sa génétique ; l'autre, de son mécanisme pathogénique.

(1) Un élément était frappant sur le plan génétique : les cinq malades étaient génétiquement mâles. On pouvait donc soupçonner une liaison au sexe, mais l'absence d'autres garçons atteints dans les fratries (qui comportaient cinq filles et un seul garçon)

S
E
7
E
7
E
N
O
M

n'autorisait pas de conclusion ferme. Mais, récemment, ont été décrites trois familles qui permettent d'atteindre une quasi-certitude.

Harvey *et al.* (en Australie) [4] ont examiné un homme de 21 ans atteint de ce syndrome, et dont un frère décédé avait présenté les mêmes symptômes cliniques. Porteous et Burn (Newcastle, GB) ont étudié un garçon de 6 ans, porteur des mêmes anomalies générales, dont un oncle maternel, décédé, avait eu le même tableau clinique, et dont les signes hématologiques ont été reconnus ultérieurement [6]. Enfin, les mêmes auteurs [7] ont retrouvé dans la littérature la description de deux frères dont la maladie leur a paru similaire. Ils ont retrouvé un cousin du côté maternel qui avait également cette maladie. La transmission récessive liée au sexe paraît donc bien confirmée [6]. Sur la relation entre la présence d'HbH et le sexe, il est intéressant de constater la prédominance masculine dans la forme acquise de l'hémoglobinose H (85 % des 47 cas analysés [3]).

(2) Le mécanisme de cette α -thalassémie reste mystérieux. Il n'existe aucune délétion dans les gènes d' α -globine, et aucune anomalie n'a été détectée au séquençage. Si la diminution de la production d' α -globine est attestée par la baisse du rapport de synthèse α/β -globine, l'inactivation porte également sur les deux gènes α_1 et α_2 , et aucun inhibiteur spécifique en *cis* n'a été décelé. De même, les deux allèles, paternel et maternel, se montrent fonctionnels lorsqu'ils sont introduits dans une lignée cellulaire d'érythrocytémie murine. On est donc conduit à faire l'hypothèse d'un facteur agissant en *trans*. Une altération de ce facteur aurait pour conséquence une inhibition partielle de la synthèse de l' α -globine. Le même gène, ou l'absence de produits de gènes voisins s'il s'agit de microdélétions, provoquerait un spectre de malformations cérébrales, faciales et génitales. L'identification du ou des gènes responsables, sur lesquels on ne dispose d'aucun élément d'information, sera nécessairement difficile.

Toutefois, les perspectives de la recherche sur cette curieuse maladie viennent d'être modifiées par un ensemble de quatre articles parus en novembre 1991

dans *J Med Genet* [7-10]. On connaît maintenant 16 sujets atteints, tous génétiquement masculins, répartis en dix familles. Une de ces familles compte quatre frères atteints [10]. Aucune femme ne présente de symptômes cliniques clairs, mais on peut détecter dans le sang d'un petit nombre d'entre elles des inclusions d'HbH. L'augmentation du nombre de familles connues depuis deux ans — qui fait prévoir la découverte de nouveaux cas dès lors que l'attention sera attirée sur le syndrome — permet d'espérer la localisation du *locus* sur le chromosome X par des méthodes de liaison génétique. A partir de là pourra se développer la recherche d'un facteur capable d'inactiver en *trans* la synthèse de protéines dont le gène est situé sur un ou plusieurs autosomes.

Une dernière remarque : il existe aujourd'hui tout un faisceau de relations complexes entre le chromosome X et la synthèse des diverses hémoglobines : l'effet sur la synthèse d' α -globine que nous venons de décrire s'ajoute en effet aux données récemment exposées dans *m/s* (n° 4, vol. 7, p. 386) sur l'influence du chromosome X sur la production d'hémoglobine F et des cellules qui en contiennent (cellules F), notamment dans la drépanocytose.

J.-C. D.

1. Weatherall DJ, Higgs DR, Bunch C, *et al.* Hemoglobin H disease and mental retardation. A new syndrome or a remarkable coincidence. *N Engl J Med* 1981 ; 305 : 607-12.
2. Wilkie AOM, Buckle VJ, Harris PC, *et al.* Clinical features and molecular analysis of the α /thalassemia-mental retardation syndromes. I. Cases due to deletions involving chromosome band 16p13.3. *Am J Hum Genet* 1990 ; 46 : 1112-26.
3. Wilkie AOM, Zeitlin HC, Lindenbaum RH. Clinical features and molecular analysis of the α /thalassemia-mental retardation syndromes. II. Cases without detectable anomaly of the α -globin complex. *Am J Hum Genet* 1990 ; 46 : 1127-40.
4. Harvey MP, Kearney A, Smith A, Trent RJ. Occurrence of the α thalassemia-mental retardation syndrome (non-deletional type) in an Australian male. *J Med Genet* 1990 ; 27 : 577-81.

5. Porteous MEM, Burn J. Unknown syndrome. A possible new X linked retardation syndrome : dysmorphic facies, microcephaly, hypotonia, and small genitalia. *J Med Genet* 1990 ; 27 : 339-40.
6. Wilkie AOM, Pembrey ME, Gibbons RJ, *et al.* The non-deletion type of α thalassemia-mental retardation : a recognizable dysmorphic syndrome with X-linked inheritance. *J Med Genet* 1991 ; 28 : 724.
7. Wilkie AOM, Gibbons RJ, Higgs DR, Pembrey ME. X-linked α -thalassemia/mental retardation : spectrum of clinical features in three related males. *J Med Genet* 1991 ; 28 : 738-41.
8. Gibbons RJ, Wilkie AOM, Weatherall DJ, Higgs DR. A newly defined X-linked mental retardation syndrome associated with α -thalassemia. *J Med Genet* 1991 ; 28 : 729-33.
9. Cole TRP, May A, Hughes HE. α -thalassemia/mental retardation syndrome (non-deletional type) : report of a family supporting X-linked inheritance. *J Med Genet* 1991 ; 28 : 734-7.
10. Donnai D, Clayton-Smith J, Gibbons RJ, Higgs DR. The non-deletion α thalassemia/mental retardation syndrome : further support for X linkage. *J Med Genet* 1991 ; 28 : 742-5.

■■■■ BRÈVE ■■■■

■■■■ Importance du récepteur du NGF dans la différenciation rénale.

Le récepteur du NGF (*nerve growth factor*) comporte, en réalité, deux entités, le récepteur à haute affinité identique au proto-oncogène *trk* et le LNGFR (*low affinity NGF receptor*) (*m/s* n° 6, vol. 7, p. 620). Le LNGFR est exprimé dans de nombreuses cellules non neuronales, notamment dans le rein embryonnaire. Des oligonucléotides anti-sens anti-NGFR ont été ajoutés à des cultures organotypiques de rein embryonnaire de rat à 13 jours de développement fœtal. L'expression du récepteur de NGF est inhibée, de même que la différenciation des tubules rénaux normalement induite par l'interaction entre le mésenchyme néphrogénique et le bourgeon urétéral. Cette étude, réalisée par des équipes finlandaise (Helsinki) et estonienne (Tallin) [1] suggère que la transduction d'un signal empruntant la voie du récepteur à faible affinité du NGF est indispensable à la différenciation normale de mésenchyme néphrogénique. La nature de ce signal et du ligand qui en est responsable reste inconnue. [1. Sariola H, *et al.* *Science* 1991 ; 254 : 571-3.]

m/s n° 1, vol. 8, janvier 92