

seraient constituées en fait de protéine τ , d'ubiquitine ou d'autres protéines ; les épitopes de protéine β se déposeraient à la surface des neurofibrilles dégénérées, exposées au milieu extracellulaire. L'analyse chimique des filaments hautement purifiés permettra de répondre aux questions qui se posent encore.

[1. Allsop D, *et al.* *Am J Pathol* 1990 ; 136 : 255-9.]

■■■ **L'hydroxyurée augmente la synthèse d'hémoglobine fœtale chez les sujets drépanocytaires.** L'hydroxyurée est un agent cytostatique utilisé dans le traitement de leucémies humaines. Elle est capable de provoquer une augmentation, variable selon les cas, de la production d'hémoglobine fœtale ; le mécanisme de cette action est inconnu. Des chercheurs du NIH de Bethesda (MD, USA) viennent d'évaluer l'influence de l'hydroxyurée sur la concentration d'hémoglobine fœtale et les paramètres hématologiques de 10 malades atteints de drépanocytose homozygote [1]. Chez 7 d'entre eux, la proportion d'hémoglobine fœtale augmenta de 1-2 % avant traitement à 3-12 % après traitement, provoquant une diminution de la falciformation des globules rouges placés à basse pression en oxygène et une légère amélioration de l'hémolyse et de l'anémie, cette dernière observée malgré la myélosuppression imputable à l'hydroxyurée. Les bases moléculaires de l'amélioration sont l'action de l'hémoglobine fœtale $\alpha_2\gamma_2$ sur la précipitation de l'hémoglobine S $\alpha_2\beta_2$ et la légère diminution de la concentration de cette dernière du fait de son remplacement très partiel par des molécules d'hémoglobine fœtales non porteuses de la mutation β^s . Des essais cliniques indiqueront si l'hydroxyurée a réellement une place dans le traitement de la drépanocytose.

[1. Rodgers GP, *et al.* *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 1037-45.]

Un modèle de polyneuropathie amyloïde créé par transgénèse

Maladie autosomique dominante caractérisée par des dépôts extracellulaires de protéine amyloïde et une neuropathie périphérique, la polyneuropathie amyloïde familiale (FAP) est une maladie sévère apparaissant chez l'adulte jeune et évoluant progressivement vers la mort. A ce jour, malgré la découverte d'une liaison génétique entre cette maladie et une mutation du gène de la transthyréline ou pré-albumine (TTR) [1], protéine sérique produite dans le foie et les plexus choroïdes, la compréhension des mécanismes impliqués dans le développement des signes cliniques reste limitée et il n'existe aucune thérapeutique. C'est dire l'importance de la création de modèles animaux de cette maladie, tant sur un plan fondamental que clinique. Kazunori Shimada *et al.* (Kumamoto, Japon) ont, dans cette optique, créé des souris transgéniques portant le gène TTR muté (val-met en position 30) [2]. Dans une première série d'expériences, 0,6 kb des séquences 5' du gène humain ont été utilisées pour contrôler l'expression du gène muté. Dans la seconde, les séquences régulatrices de la méthallothionéine ont été choisies afin de créer des modèles exprimant de façon plus importante la FAP. Ces souris expriment précocement la TTR mutée, mais le dépôt de substances amyloïdes ne survient qu'entre 6 et 12 mois, selon le niveau d'expression du transgène, reproduisant ainsi la latence observée chez l'homme entre l'apparition des symptômes et l'expression du gène muté. Une telle latence suggère l'intervention d'autres facteurs et, de fait, comme cela est observé chez l'homme [3], d'autres molécules — tel le composant P de la substance amyloïde sérique (SAP)

— sont trouvées dans les dépôts amyloïdes murins présents dans l'intestin, le cœur, les reins et de nombreux autres organes. Il est à noter qu'aucun dépôt amyloïde n'est observé dans les nerfs périphériques et que, par conséquent les modèles obtenus restent imparfaits. Ils sont cependant d'ores et déjà intéressants pour tester des thérapeutiques susceptibles de retarder ou d'empêcher le dépôt de TTR et de SAP et pour comprendre les mécanismes à l'origine de la latence entre l'expression du gène muté et l'apparition des signes cliniques. Des souris « doubles transgéniques » portant, le gène SAP et le gène TTR muté, devraient sur ce point apporter de précieux renseignements. En outre, des souris transgéniques pour le gène TTR muté comportant 6 kb de séquences régulatrices 5' ont aussi été produites dans l'espoir d'obtenir des niveaux d'expression et des lieux de synthèse de la protéine plus proches de ceux observés chez l'homme et de constituer ainsi des modèles encore plus performants de polyneuropathie amyloïde familiale.

P.B.

1. Tawara S, Nakazato M, Kangawa K, Matsuo H, Araki S, *et al.* Identification of amyloid prealbumin variant in familial amyloidotic polyneuropathy (Japanese type). *Biochem Biophys Res Commun* 1983 ; 116 : 880-8.
2. Shimada K, Maeda S, Murakami T, *et al.* Transgenic mouse model of familial amyloidotic polyneuropathy. *Mol Biol Med* 1989 ; 6 : 333-43.
3. Skinner M, Sipe JD, Yood RA, Shirahama T, Cohen AS. Characterization of P-component (AP) isolated from amyloidotic tissue: Half-life studies of human and murine AP. *Ann NY Acad Sci* 1982 ; 389 : 190-8.