

Une carence en ADN hélicase serait responsable de certaines formes de Xeroderma pigmentosum et du syndrome de Cockayne

Les « réparatoses » sont une famille de maladies dans lesquelles les mécanismes de réparation de l'ADN semblent anormaux. Le syndrome de Cockayne, exceptionnel, et le *Xeroderma pigmentosum* en sont des exemples, caractérisés par une extrême sensibilité de la peau aux rayons UV associée, pour la première maladie, à des malformations et à un retard mental et, pour la seconde, à une grande fréquence d'apparitions de cancers de la peau.

Les cas de *Xeroderma pigmentosum* sont classés en plusieurs groupes de complémentation, ce qui signifie qu'ils correspondent à des lésions génétiques différentes. Des groupes de complémentation s'établissent à l'aide de cultures de fibroblastes des malades, sur lesquelles il est aisé de retrouver les stigmates de la maladie [1] grâce à leur extrême sensibilité aux UV. La fusion de cellules porteuses de mutations sur des gènes différents engendre un hybride résistant aux UV, alors que la fusion de cellules ayant une atteinte du même gène aboutit à un hybride aussi sensible que les cellules parentales. Des croisements multiples de cellules provenant de malades différents permettent ainsi de détecter 8 groupes de complémentation.

En pratique de laboratoire, les phénomènes de réparation d'ADN sont souvent étudiés en utilisant des lignées sensibles aux UV de cellules ovariennes de hamster chinois (cellules CHO), parmi lesquelles également 8 groupes de complémentation ont été identifiés à ce jour. Le transfert d'ADN humain provenant d'individus sains dans ces lignées CHO a d'ores et déjà permis de clo-

ner deux gènes capables de corriger le défaut des groupes de complémentation 1 et 2 (*ERCC 1* et 2, *excision repair cross-complementing rodent repair deficiency genes*) [2, 3].

Ces gènes *ERCC 1* et 2 sont très conservés dans l'évolution puisqu'ils possèdent d'importantes similitudes avec des gènes d'*Escherichia coli* et de levure. *ERCC 2* est la contrepartie humaine du gène *RAD 3* de levure qui code pour une hélicase. Les hélicases sont des enzymes qui jouent des rôles essentiels dans la réplication et la transcription de l'ADN en en déroulant les deux brins, donc en permettant leur dissociation. Un groupe hollandais de Leiden et Rotterdam (Pays-Bas) vient de cloner le gène *ERCC 3* grâce au transfert d'ADN de cellules humaines Hela dans des cellules CHO du

groupe 3 [4, 5]. La séquence de ce gène et celle, déduite, de la protéine suggèrent que *ERCC 3* code pour une hélicase. *ERCC 3* corrige le déficit de réparation de l'ADN du groupe de complémentation B du *Xeroderma pigmentosum*. La seule lignée appartenant à ce groupe provient d'une malade ayant à la fois les signes de *Xeroderma pigmentosum* et ceux du syndrome de Cockayne. Dans les cellules de cette malade, l'équivalent humain de *ERCC 3* est le siège, à l'état hétérozygote, d'une mutation située 4 bases en amont du site accepteur (3') d'épissage et perturbant ainsi, très probablement, l'excision du dernier intron du gène. L'autre allèle, ne portant pas cette mutation, apparaît être muet, c'est-à-dire n'être pas transcrit.

S'il se confirme que *ERCC 3* code

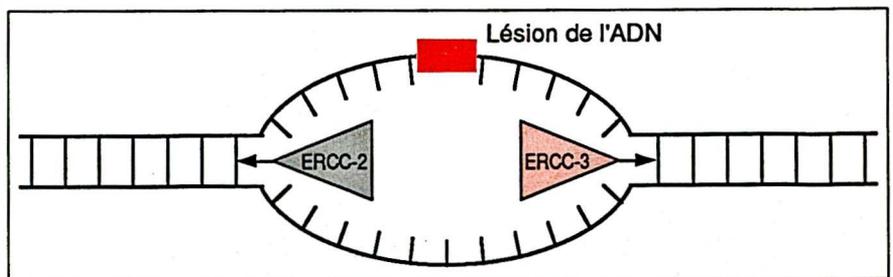


Figure 1. **Schéma hypothétique de l'intervention des gènes ERCC 2 et 3 dans la réparation d'ADN.** Une lésion de l'ADN (dimère de pyrimidine, établissement de liaisons covalentes entre les bases d'une paire, radical étranger lié à un nucléotide...) doit être excisée pour éviter la survenue de mutations lors de la réplication. La première étape pourrait consister en le déroulement de l'ADN de part et d'autre de la lésion, permettant ensuite l'action de nucléases, puis d'ADN polymérase et de ligases. Les hélicases codées par les gènes ERCC 2 et 3 pourraient dérouler l'ADN dans les deux directions.

pour une hélicase, cela sera le deuxième gène codant pour une telle enzyme dont il aura été démontré qu'il intervient dans des phénomènes de réparation d'ADN, le premier étant *ERCC 2/RAD 3* signalé plus haut [3]. Une hypothèse, encore parfaitement spéculative à ce stade de nos connaissances, serait que les produits des gènes *ERCC 2* et *3* déroulent l'ADN dans les deux sens, de part et d'autre d'une lésion d'ADN à exciser et à réparer (figure 1). Il reste que d'autres types d'anomalie peuvent aussi aboutir à un défaut de réparation et à un *Xeroderma pigmentosum*. Un gène de souris capable de corriger l'anomalie de cellules de groupe A a ainsi été isolé et ne semble pas présenter de similitude avec *ERCC 2* et *3* [6]. La caractérisation de tous les gènes dont l'altération entraîne des désordres de la réparation permettra de mieux connaître les mécanismes de la réparation de l'ADN chez les mammifères, processus complexe qui n'est clairement défini à ce jour que chez les procyotes.

A. K.

1. Sarasin A, Renault G, Blanchet-Bardon C, Boué J, Dumez Y. Le *Xeroderma pigmentosum* : caractéristiques cliniques, génétiques et cellulaires ; développement d'un test anténatal. *médecine/sciences* 1988 ; 4 : 608-17.
2. Westerfeld A, Hoeijmakers JHJ, Van Duin M, et al. Molecular cloning of a human DNA repair gene. *Nature* 1984 ; 310 : 425-8.
3. Weber CA, Salazar EP, Stewart SA, Thompson LH. *ERCC 2* : cDNA cloning and molecular characterization of a human nucleotide excision repair gene with high homology to yeast *RAD 3*. *EMBO J* 1990 ; 9 : 1437-47.
4. Weeda G, Van Ham RCA, Masurel R, et al. Molecular cloning and biological characterization of the human excision repair gene *ERCC 3*. *Mol Cell Biol* 1990 ; 10 : 2570-81.
5. Weeda G, Van Ham RCA, Vermeulen W, Bootsma D, Van der Erb AJ, Hoeijmakers JHJ. A presumed DNA helicase encoded by *ERCC 3* is involved in the human repair disorders, *Xeroderma pigmentosum* and Cockayne's syndrome. *Cell* 1990 ; 62 : 777-91.
6. Tanaka K, Satokata I, Ogita Z, Uchida T, Okada Y. Molecular cloning of a mouse DNA repair gene that complements the defect of group-a *Xeroderma pigmentosum*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 5512-6.

m/s n° 9, vol. 6, novembre 90

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ Rôle d'une augmentation de la synthèse de l'Apo CIII dans l'apparition des hypertriglycéridémies. L'hypertriglycéridémie est un symptôme fréquent, observé soit de façon isolée soit en association avec diverses maladies : diabète, maladie cardiaque, infection, etc. A part quelques rares cas, l'origine de ce dysfonctionnement métabolique n'est pas connue. L'introduction chez la souris du gène codant pour l'apolipoprotéine CIII (Apo CIII), l'un des constituants majeurs des chylomicrons et des lipoprotéines de très faible densité (VLDL), fait apparaître une hypertriglycéridémie majeure. L'augmentation de l'Apo CIII dans le plasma des patients hypertriglycéridémiques est un fait connu que l'on attribue classiquement à un effet secondaire dû à l'hyperproduction ou à la diminution du catabolisme des VLDL. Les résultats obtenus par Y. Ito *et al.*, de la Rockefeller University (NY, USA [1]), suggèrent que l'Apo CIII pourrait avoir un rôle direct dans le contrôle du métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides (TG), ce qui est compatible avec divers types d'observations. D'une part, l'Apo CIII inhibe, *in vitro*, la lipolyse des lipoprotéines riches en TG. D'autre part, une augmentation de la synthèse de l'Apo CIII a été observée chez certains patients souffrant d'hypertriglycéridémie. Enfin, un polymorphisme de taille d'un fragment de restriction (RFLP) localisé dans la région 3' du gène Apo CIII, est associé aux hypertriglycéridémies sévères chez les sujets de race blanche.

L'ensemble de ces résultats suggère donc que les diverses causes de surproduction d'Apo CIII pourraient être directement à l'origine de nombre des hypertriglycéridémies humaines. Fait intéressant, le gène de l'Apo CIII comporte un *silencer* ou séquence de régulation négative très analogue à une séquence régulatrice de l'interféron qui lie le facteur NF- κ B. Or c'est par ce dernier que passent les régulations de l'expression de nombreux gènes dépendant des cytokines. Si le facteur NF κ B inactive le

silencer, les hypertriglycéridémies observées lors d'infections pourraient, peut-être, se voir expliquées par une stimulation transcriptionnelle du gène d'Apo CIII par certaines cytokines produites en excès dans ces situations.

[1. Ito Y, *et al.* *Science* 1990 ; 249 : 790-3.]

■■■ Inactivation différentielle des deux chromosomes X chez des jumelles dont une seule est atteinte de myopathie de Duchenne. Zneimer *et al.* (Dallas, TX, USA) rapportent l'observation de deux jumelles monozygotes dont une seule est myopathe. Toutes deux portaient sur leur X maternel une délétion de 300 kb inframicroscopique dans le gène de la dystrophine. Les auteurs ont hybridé *in situ* une séquence d'ADNc faisant partie de la délétion avec les chromosomes en métaphase, de façon à obtenir un résultat positif seulement avec l'X normal, dans des conditions permettant de distinguer les chromosomes X à réplication précoce et tardive, donc respectivement actif et inactif. Chez la fillette atteinte, on a constaté une inactivation préférentielle de l'X normal, expliquant la symptomatologie. L'enfant indemne au contraire montrait, non une inactivation au hasard comme on s'y attendait, mais une inactivation prédominante de l'X porteur de la délétion. D'après les auteurs les modes d'inactivation chez ces jumelles sont tous biaisés et « en miroir » l'un de l'autre. C'est la première fois qu'est démontrée au niveau chromosomique une inactivation à la fois biaisée et opposée des X de jumelles monozygotes, aboutissant à l'apparition d'une maladie liée à l'X chez une seule d'entre elles. Les auteurs émettent la suggestion qu'existence de jumelles monozygotes et inactivation opposée pourraient être des événements associés.

[1. Zneimer SM, *et al.* *Am J Hum Genet* 1990 ; 47 (suppl au n° 3, abstr.) : 169.]