

d'autres origines génétiques pour les épidermolyses bulleuses. C'est ainsi que dans une famille d'origine irlandaise [5] présentant une forme de Koebner, une liaison génétique a été trouvée avec le bras long du chromosome 1 (*lod score* ne dépassant toutefois pas 3). Par ailleurs, d'autres formes d'épidermolyse bulleuse pourraient avoir un mécanisme très différent. Un exemple tout récent en est fourni par Ryyänänen *et al.* (Philadelphie, PA, USA), qui ont étudié une forme dystrophique avec formation de cicatrices ; dans une famille finlandaise, une liaison génétique étroite a été établie avec le gène du collagène type VII (*COL VII A1*), dont les auteurs [6] montrent la localisation sur le chromosome 3.

J.-C. D.

Note : tout récemment, dans une famille finlandaise, une lésion a été trouvée avec le chromosome 12 [7].

- Frézal J, Baule MS, de Fougerolle T. *Genatlas*. Paris : Inserm/John Libbey Eurotext, 1991 : 623-719.
- Hanukoglu I, Fuchs E. The cDNA sequence of a human epidermal keratin : divergence of sequence but conservation of structure among intermediate filament proteins. *Cell* 1982 ; 31 : 243-52.
- Coulombe PA, Hutton ME, Letai A, Hebert A, Paller AS, Fuchs E. Point mutations in human keratin 14 genes of *epidermolysis bullosa simplex* patients : genetic and functional analysis. *Cell* 1991 ; 66 : 1301-11.
- Bonifas J, Rothman AL, Epstein E. Linkage of *epidermolysis bullosa simplex* to probes in the region of keratin gene clusters on chromosomes 12q and 17q. *J Invest Dermatol* 1991 ; 96 : 550a.
- Humphries MM, Shiels D, Lawler M, *et al.* Autosomal dominant *simplex epidermolysis bullosa* : evidence for linkage to genetic markers on chromosome 1. *Genomics* 1990 ; 7 : 377-81.
- Ryyänänen M, Knowlton RG, Parente MG, Chung LC, Chu ML, Uitto J. Human type VII collagen : genetic linkage of the gene *COL VII A1* on chromosome 3 to dominant dystrophic *epidermolysis bullosa*. *Am J Hum Genet* 1991 ; 49 : 797-803.
- Ryyänänen M, Knowlton RG, Witto J. Mapping of *epidermolysis bullosa simplex* to chromosome 12. *Am J Hum Genet* 1991 ; 49 : 978-84.

■■■ Mutations dans le promoteur du gène *Rb* dans des cas de rétinoblastomes familiaux. Les formes familiales du rétinoblastome sont dues à la transmission, à l'état hétérozygote, d'une mutation du gène de prédisposition au rétinoblastome (gène *Rb*) ([1] et *m/s* n° 8, vol. 4, p. 520 ; n° 4, vol. 5, p. 260). L'allèle normal est soit perdu, soit altéré au niveau des tumeurs. La majorité des mutations du gène *Rb* sont des délétions ou des modifications de la structure protéique. Une équipe américaine de Boston (MA) et Pittsburgh (PA) a étudié la région du promoteur chez 111 malades chez lesquels aucune altération grossière du gène *Rb* n'avait été mise en évidence. Dans deux formes familiales, des mutations étaient trouvées, une transversion G → T 189 bases avant le site d'initiation de la transcription et une transition G → A 9 bases plus en amont. Dans ces deux familles, la pénétrance de cette mutation était incomplète, ce qui signifie que tous les porteurs ne développaient pas de rétinoblastome [2]. Les deux mutations intéressent des éléments d'ADN sur lesquels se fixent des facteurs de transcription, ATF/CREB et Sp1. ATF/CREB correspond à une grande famille de protéines reconnaissant, notamment, les éléments de réponse à l'AMP cyclique (CRE) et des éléments relayant l'effet trans-activateur de la protéine adénovirale E1A sur certains promoteurs alors que Sp1 se fixe à des éléments d'ADN riches en GC et présents au niveau de très nombreux promoteurs, notamment ceux des gènes ubiquitaires. Ces deux mutations annulent pratiquement la fixation d'ATF/CREB et de Sp1 à leurs cibles dans le promoteur du gène *Rb*. Les auteurs ont pu ensuite démontrer que ces deux mutations avaient, comme on pouvait s'y attendre, d'importantes conséquences fonctionnelles sur l'activité du promoteur qui était réduite à 6-7 % de la normale par l'une ou l'autre [2]. Les auteurs

expliquent la faible pénétrance de ces mutations du promoteur par le fait qu'elles n'entraînent pas une inactivité totale de l'allèle muté. De plus, le mécanisme expliquant le développement des tumeurs dans ces formes constitutionnelles de rétinoblastome est l'inactivation de l'allèle normal, souvent par remplacement de tout ou partie du chromosome normal par son équivalent du chromosome muté. Dans ce cas, la faible activité résiduelle de deux allèles portant une identique mutation promotrice pourrait être suffisante pour éviter la prolifération incontrôlée.

- Junien C. *médecine/sciences* 1986 ; 2 : 238-45.]
- Sakai T, *et al.* *Nature* 1991 ; 353 : 83-6.]

■■■ Une myxomatose contraceptive contre les lapins australiens. La prolifération des lapins est devenue un fléau considérable en Australie. Les ravages provoqués par cet animal prolifique ont justifié l'introduction, en 1950, du virus de la myxomatose en Australie [1]. Cette épizootie provoqua une diminution très importante du nombre de lapins, mais ces animaux sont à présent devenus résistants à la myxomatose et leur nombre augmente à nouveau. Le CSIRO, l'organisation australienne nationale de recherche, envisage maintenant d'utiliser le virus de la myxomatose pour véhiculer un gène codant pour une protéine de la tête des spermatozoïdes indispensable à la fécondation des ovocytes. Les femelles développeraient alors des anticorps et ne pourraient donc être fécondées par les spermatozoïdes des mâles. Le but est alors de provoquer une épizootie de stérilité qui semble la mieux à même de stopper la réaugmentation du nombre de lapins australiens. [1. Thwaites T. *New Scientist* 1991 ; 132 : 18.]