

■■■■ **Un syndrome génétique néonatal inconnu découvert en Finlande.**

Un nouveau syndrome de surcharge en fer d'origine génétique vient d'être décrit par une équipe finlandaise [1]. Dans une longue série de cas observés depuis 1965, un syndrome très constant est retrouvé qui associe un retard de croissance fœtale majeur (au moins -2,5 DS), une acidose lactique dès le premier jour de la vie (pH artériel inférieur à 7,10), une amino-acidurie et une hémosidérose hépatique, l'ensemble toujours léthal avant l'âge de cinq mois. Dans une exploration très poussée, les auteurs ont recherché les diverses maladies métaboliques connues potentiellement associées à l'un ou l'autre de ces signes, et les ont successivement exclues. L'association syndromique semble absolument spécifique. L'existence de cas familiaux, celle de garçon et fille dans la même fratrie, favorise l'hypothèse d'une maladie autosomique récessive. Comme souvent en Finlande, les *pedigrees* de plusieurs familles ont pu être retrouvés sur un, deux, ou même trois siècles. Elles seraient toutes originaires de la même région, au sud-ouest du pays. Une expansion démographique a eu lieu dans cette région il y a 30-40 générations, et un effet fondateur peut être évoqué. On découvre donc encore des syndromes génétiques nouveaux!

[1. Fellman V, *et al. Lancet* 1998; 351 : 490-3.]

■■■■ **Déficit protéique complet par suite d'une mutation du codon terminal du gène APRT.**

Les mutations du codon stop sont relativement peu fréquentes. Les plus connues sont celles de l' α -globine, et la plus étudiée est celle de la chaîne α de l'hémoglobine Constant Spring, endémique dans certaines régions de l'Asie du Sud-Est. Cette hémoglobine est exprimée à faible niveau, moins de 1% chez l'hétérozygote, moins de 5% chez l'homozygote, soit environ 20 à 25 fois moins que la normale, mais la protéine est

stable. L'ARNm, en revanche, est diminué dans des proportions moindres, mais instable. Une équipe japonaise vient de décrire, chez un malade dans les urines duquel on avait trouvé des cristaux de 2,8-dihydroxyadénine, l'existence, à l'état homozygote, d'une mutation du codon stop du gène *APRT* (adénine phosphoribosyltransférase) [1]. Aucune trace de protéine n'a pu être révélée par des anticorps (*Western blot*). Une appréciation quantitative de l'ARNm par RT-PCR montre qu'il est présent en quantité environ 25% de la normale. Les auteurs attribuent ce déficit protéique total au fait qu'aucun autre codon stop n'est retrouvé entre la terminaison normale et le signal de polyadénylation, alors que, dans le cas de l' α -globine, un codon terminal existe permettant la terminaison d'une chaîne polypeptidique allongée de 31 résidus. La chaîne protéique d'*APRT*, libérée par le signal de polyadénylation pour permettre le recyclage des ribosomes, serait dans ce cas immédiatement dégradée, et le modèle est présenté comme devant permettre d'étudier les mécanismes de terminaison. Il ne semble, cependant pas exclu qu'une chaîne polypeptidique, normalement minoritaire et encore très réduite, ait échappé aux investigations.

[1. Taniguchi A, *et al. Hum Genet* 1998; 102: 197-202.]

■■■■ **Les télomères: facteurs d'inégalité des chances?**

Nous savons pourquoi les télomères ne sont ni trop longs, ni trop courts (*m/s n°4, vol. 13, p. 585*). Mais ils ne sont pas égaux, ni selon les individus, ni selon les paires chromosomiques (*m/s n°3, vol. 6, p. 313 et [1]*). Bien que la longueur des télomères soit corrélée à l'âge des individus, on observe d'importantes variations entre des sujets d'un même âge [2]. Toutefois, pour un sujet donné, il existe une certaine constance de la longueur des télomères quelle que soit l'origine des

cellules étudiées. Une étude statistique, faite par hybridation quantitative [3], montre que pour un même individu, cette longueur varie d'un télomère à l'autre et que, chez certaines personnes, alors que l'ensemble des télomères est d'une longueur moyenne, la longueur des télomères en 17p est particulièrement brève dans toutes les cellules étudiées [4]. On connaît l'implication de la paire chromosomique 17 dans de nombreux cancers et leucémies, en particulier par perte d'homozygotie. De plus, chez la souris déficiente en télomérase, il a été récemment démontré que le raccourcissement des télomères prédisposait à des fusions de chromosomes [5]. D'où l'hypothèse formulée par les auteurs de l'équipe canadienne qui a réalisé cette étude, que le raccourcissement du télomère 17p favoriserait les associations, soit entre chromatides sœurs, soit entre chromosomes homologues ou hétérologues, entraînant des pertes ou des remaniements du chromosome 17. Le raccourcissement du télomère en 17p serait le premier déclic d'un processus oncogénique, éventuellement stabilisé ensuite par l'activation de la p53 (dont le gène est localisé en 17p). D'autres télomères (tels que 19q, 22q, et 20q) pourraient se comporter de façon analogue. Indépendamment de l'ataxie télangiectasie où les télomères sont clairement en cause dans la maladie (*m/s n°10, vol. 12, p. 1170*), les études statistiques de longueurs comparatives des télomères pourraient peut-être démontrer l'inégal héritage des êtres vis-à-vis de la sénescence et des prédispositions aux cancers (*m/s n°7, vol. 8 p. 738*).

[1. Dreyfus JC. *Med Sci* 1995;11: 279-81.]

[2. Marcand S, *et al. Med Sci* 1997; 13: 1250-8.]

[3. Landsdorp PH, *et al. Hum Mol Genet* 1996; 5: 685-91.]

[4. Marten UM, *et al. Nat Genet* 1998; 18: 76-8.]

[5. Blasco MA, *et al. Cell* 1997; 91: 25-34.]