

■■■ **Cancer gastrique familial: le premier gène épingle code pour la E-cadhérine.** Il a fallu la découverte d'une très grande famille Maori susceptible au cancer gastrique pour débusquer pour la première fois une mutation germinale responsable de ce cancer: au cours des 30 dernières années, 25 de ses membres étaient morts de la maladie, pour la plupart avant l'âge de 40 ans. La transmission est autosomique dominante avec une pénétrance incomplète; environ 70 % des individus porteurs de la mutation développent un cancer gastrique avant 60 ans. Le gène en cause est celui de la E-cadhérine [1]. On avait déjà décrit des mutations somatiques de ce gène dans des carcinomes gastriques diffus, des cancers lobulaires du sein, des carcinomes ovariens et de l'endomètre. C'est dire que la surprise n'est pas majeure, mais ce résultat conforte l'hypothèse d'un rôle supprimeur de tumeur et d'invasion pour cette cadhérine. Rappelons qu'il s'agit d'une protéine transmembranaire impliquée dans l'adhérence entre les cellules par l'intermédiaire de relations homophiles. De ce fait, elle joue un rôle majeur dans la polarité cellulaire, le maintien de la structure tissulaire et la différenciation cellulaire. En outre, son domaine intracytoplasmique se connecte au réseau d'actine par l'intermédiaire des caténines [2]. L'échappement au contrôle de la prolifération pourrait être la conséquence de la disparition des phénomènes d'adhérence cellulaire. Une explication alternative serait la perte de son rôle modulateur de la voie de transmission du signal Wnt. Au niveau de l'épithélium digestif on trouve en effet deux complexes distincts de β -caténine, l'un membranaire lié à la cadhérine, l'autre cytoplasmique lié à la molécule APC. Si l'interaction de la E-cadhérine et de la caténine est anormale, elle peut contribuer à augmenter le *pool* intracellulaire de β -caténine et donc le transfert nucléaire du complexe d'activation

transcriptionnelle β -caténine/TcF impliqué dans la prolifération [3].

- [1. Guilford P, *et al. Nature* 1998; 392: 402-5.]
- [2. Bornens M, *et al. Med Sci* 1996; 12 (suppl 10): 50-66.]
- [3. Romagnolo B. *Med Sci* 1997; 13: 872-3.]

■■■ **Cataracte et cristallines: on y voit plus clair.** Chez les mammifères, leur vie durant, le cristallin continue de former de nouvelles cellules sans jamais faire disparaître les anciennes. Quatre-vingt-quinze pour cent des protéines qui constituent cette précieuse lentille sont des cristallines, divisées en trois groupes: α , β et γ . Comme les protéines de choc thermique avec lesquelles elles ont une analogie de structure ([1] et *m/s n° 5, vol. 13, p. 740*), les cristallines α doivent exercer un effet protecteur sur les cellules. Elles se composent de deux sous-unités, A et B. Il a été récemment démontré que le gène *CRYB2*, un des trois *CRYB* localisés en 22q11, était muté chez des sujets atteints de cataracte cécyléenne, transmise en dominance [2]. Dans une famille de l'Oregon chez laquelle ségrège une cataracte congénitale autosomique dominante, mais cette fois zonulaire, les analyses de ségrégation ont permis de trouver un locus en 21q22. Grâce à la cartographie physique établie pour l'ensemble du chromosome 21, et à la localisation dans cette région 22q11 du gène *CRYAA*, une recherche de mutations a été réalisée chez huit sujets atteints et une transition C \rightarrow T, substituant une cystéine à une arginine a été observée [3]. Plutôt que de voir, dans cette transition C413T, un simple polymorphisme, une série d'arguments plaide en faveur d'une mutation responsable de la cataracte: (1)

la substitution R116C n'est présente que chez les malades, alors qu'aucun des sujets indemnes de la famille ou des 111 témoins non apparentés n'en est porteur; (2) elle se situe dans une région très conservée, l'Arg 116 étant présente chez la grenouille, le poulet et chez 28 espèces de mammifères; (3) la souris homozygote *Cryaa*^{-/-} développe une cataracte avec inclusions cytoplasmiques contenant des petites protéines de *stress* α B cristallines dues, soit à une perte de l'activité de chaperon [1], soit à une augmentation de l'agrégation du polypeptide muté. Mais le rôle de *CRYAA* dépasse cette fonction de maintenance et doit concerner aussi le développement embryonnaire du segment antérieur de l'œil puisque les malades sont, en outre, atteints d'une microcéphalie congénitale.

- [1. Jacquier-Sarlin MR, Polla BS. *Med Sci* 1994; 10: 31-41.]
- [2. Litt M, *et al. Hum Mol Genet* 1997; 6: 665-8.]
- [3. Litt M, *et al. Hum Mol Genet* 1998; 7: 471-4.]

■■■ **ABCR a encore frappé.** Le gène *ABCR* est vraiment un acteur polyvalent dans les maladies rétinienne: responsable de la maladie de Stargardt, de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, d'une forme rare de rétinite pigmentaire à transmission récessive (RP19) (*m/s n° 4, vol. 14, p. 492*), le voici impliqué aujourd'hui dans une dystrophie rétinienne encore différente des précédentes (*m/s n° 12, vol. 13, p. 1486*). C'est du moins ce que vient de rapporter une équipe hollandaise, dans une famille suivie depuis plusieurs décennies, et qui compte parmi ses membres des sujets atteints de rétinoopathie, soit de type rétinite pigmentaire avec atteinte primaire des bâtonnets (RP), soit de type inverse avec

(suite page 798) \rightarrow

→ (suite de la p. 797)

atteinte primaire des cônes (*cone-rod dystrophies*) (CRD) [1]. La détermination du locus en 1p21 a permis d'éliminer le gène *RPE65*, impliqué récemment dans l'amaurose congénitale de Leber ainsi que dans des formes sévères et précoces de dystrophies rétinienne autosomiques récessives [2], et de retrouver une fois de plus le gène *ABCR* en cause. L'établissement des haplotypes dans la famille et l'étude complète de la structure exons-introns du gène *ABCR* a montré que les sujets atteints de RP étaient homozygotes pour une mutation G → T, abolissant un site d'épissage en 5' dans l'intron 30. Les patients atteints de CRD, en revanche, étaient hétérozygotes composites, avec cette mutation IVS30+1 G → T sur un allèle, et sur l'autre, une autre mutation d'épissage, mais cette fois dans l'intron 40: IVS40+5 G → A. A partir des phénotypes, on peut supposer que la mutation IVS30+1 G → T entraîne une absence d'expression de la protéine, alors que la mutation IVS40+5 G → A laisse le site d'épissage sur l'exon 40 partiellement fonctionnel. Par la suite, chacune de ces deux mutations a été retrouvée sur l'un des deux allèles de malades non apparentés atteints de maladie de Stargardt. La diversité des formes cliniques de dystrophies rétinienne résultant de mutations d'un même gène n'est pas sans précédent puisque, dès 1993, Jean-Claude Dreyfus la démontrait à propos du gène *périphérine/RSD* (*m/s n° 4, vol. 9, p. 478*). Il importe à présent de mieux connaître, pour le gène *ABCR*, les relations phénotype-génotype, et de songer à l'explorer (exons, introns, sites cryptiques) dans des RP et les CRD récessives ou sporadiques dans lesquelles son implication est probablement sous-estimée.

[1. Cremers FPM, et al. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 355-62.]

[2. Marlhens F, et al. *Nature Genet* 1997; 17: 139-41.]

■■■■ **Délétions interstitielles de l'X chez les souris.** Dans le syndrome de Coffin-Lowry (CLS), maladie récessive liée à l'X, les garçons atteints paraissent normaux à la naissance puis, progressivement, apparaissent des déformations squelettiques qui deviennent de plus en plus sévères, tandis que s'installe un retard mental profond. Le gène, isolé par le groupe de Génétique de Strasbourg (IGBM) (*m/s n° 1, vol. 13, p. 107*), code pour RSK2, une des trois protéine-kinases de la famille des RSK, intervenant dans la voie Ras/MAP-kinase. Un modèle animal serait bienvenu pour comprendre le trouble de la transmission du signal dans cette étrange maladie. Une équipe anglaise vient d'identifier deux lignées de souris mutantes qui ont des stries sur le pelage: *lined* ou *Li* et *striped* ou *Stpy* [1]. Leur phénotype est analogue, quoique les stries des *Stpy* soient plus marquées. Dans la descendance, les embryons mâles porteurs de la mutation *Li* ou *Stpy* décèdent tous à 10 jours *post coitum*, ainsi que 23% des embryons femelles *Li/+* et 44% des femelles *Stpy/+*. Grâce aux nombreux marqueurs de cette région bien conservée entre l'homme et la souris, les chercheurs ont pu montrer que les deux lignées mutantes étaient porteuses de délétions interstitielles de l'X ayant chacune emporté le gène *RSK2*. Mais, dans la lignée *Stpy*, la délétion est plus étendue et le gène codant pour une sous-unité du complexe pyruvate déshydrogénase *Pdh11*, impliqué chez l'homme dans l'acidose lactique néonatale, est lui aussi délété. La mortalité élevée chez les femelles hétérozygotes fournit peut-être une explication à la structure des familles humaines, et en particulier à l'absence de transmission du CLS sur plusieurs générations. Une fois obtenue la délimitation précise des délétions, ces lignées de souris seront encore plus utiles car, pour l'heure, on ne peut exclure la perte d'autres gènes situés dans la même région.

[1. Blair HJ, et al. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 549-55.]



TENTH INTERNATIONAL
SYMPOSIUM
ON CHOLINERGIC
MECHANISMS
DIXIÈME SYMPOSIUM
INTERNATIONAL
SUR LES MÉCANISMES
CHOLINERGIQUES
Arcachon, France,
1^{er}-5 septembre 1998

• Les Symposiums Internationaux sur les Mécanismes Cholinergiques (ISCM) permettent de faire le point tous les trois ans sur les avancées de la recherche fondamentale, du niveau moléculaire au niveau intégré, et sur leurs implications, notamment en pharmacologie et médecine. Le Dixième Symposium de cette série aura lieu pour la première fois en France, au Palais des Congrès d'Arcachon, du 1^{er} au 5 septembre 1998. C'est à la station marine d'Arcachon que David Nachmansohn découvrit, en 1938, l'utilité des organes électriques de torpille pour l'analyse des synapses cholinergiques. Les sujets principaux concerneront l'organisation moléculaire, la régulation et la pharmacologie des récepteurs nicotiques et muscariniques; les mécanismes de la dépendance nicotinique; la structure et l'ancrage de l'acétylcholinestérase; le locus cholinergique des gènes de la choline acétyltransférase et du transporteur vésiculaire d'acétylcholine; le mécanisme de libération de l'acétylcholine; les facteurs trophiques des neurones cholinergiques; le rôle des neurones cholinergiques dans l'apprentissage et la mémoire; la maladie d'Alzheimer, les syndromes myasthéniques et autres pathologies cholinergiques; la toxicologie cholinergique (pesticides et agents neurotoxiques). Des tables rondes seront organisées sur différents thèmes (thérapies cholinergiques de la maladie d'Alzheimer, régulation du système cholinergique par d'autres transmetteurs, etc.).

• Les contributions affichées pourront être incluses dans un numéro spécial du *Journal of Physiology Paris*.

INFORMATIONS

Dr Jean Massoulié, Laboratoire de Neurobiologie Moléculaire et Cellulaire, Cnrs URA 1857, École Normale Supérieure, 46, rue d'Ulm, 75230 Paris Cedex 05, France
Téléphone : (33) 1 44 32 38 91
Fax : (33) 1 44 32 38 87
e-mail: jean.massoulie@biologie.ens.fr
<http://www.ensam.inra.fr/ISCM.Arcachon>