

Un gène candidat comme responsable de la neurofibromatose type 2 (NF2)

Le terme de neurofibromatose englobe deux maladies différentes, à transmission autosomique dominante, et entraînant toutes deux la formation de tumeurs, surtout dans le système nerveux. La NF1 atteint une personne sur 4 000, son gène siège sur le chromosome 17 et a été récemment isolé et caractérisé (*m/s* n° 8, vol. 6, p. 815). La NF2 est dix fois moins fréquente, son symptôme principal est la présence de schwannomes qui se développent sur la branche vestibulaire du VIII^e nerf crânien (neurinomes de l'acoustique). Le gène de la NF2 a été localisé sur le chromosome 22 en 1987 (*m/s* n° 7, vol. 3, p. 424) et des travaux récents ont raffiné cette localisation en 22g12. La perte fréquente d'un allèle sur le chromosome 22 dans des tumeurs sporadiques fait penser que le *locus* NF2 code pour un suppresseur récessif de tumeur. Une région candidate s'est peu à peu dégagée ; elle a révélé, chez quatre malades différents, qu'un gène porteur de délétions non chevauchantes pouvait être celui de NF2. Ce gène a été analysé par un consortium américain (Trofatter *et al.*, 21 auteurs, dernier auteur J. Gusella) [1]. A partir d'une lignée lymphoblastoïde contenant une de ces délétions, on prépara des cosmides à son voisinage ; ils permirent, par la méthode d'amplification d'exons, d'obtenir 74 clones exoniques qu'on utilisa pour cribler des banques cériques. On put ainsi caractériser une phase ouverte de lecture de 1 761 bp codant pour une protéine de 69 kDa comptant 587 acides aminés. Le gène s'étend sur au moins 50 kb. Le messager détecté par *Northern blot* montrait trois bandes, deux majeures de 2,6 et 7 kb, une mineure de 4,4 kb. Il est présent dans la plupart

des tissus humains et pas seulement dans le système nerveux.

La présence de délétions non chevauchantes dans deux familles atteintes était déjà très démonstrative ; les auteurs ont cherché d'autres altérations par SSCP (*single strand conformational polymorphism*) sur des ADNc amplifiés de sujets malades. Deux tumeurs (sur cinq) montrèrent des images aberrantes, permettant, après analyse détaillée, de conclure à des délétions respectivement de 1 et de 4 pb, avec décalages de phase entraînant des terminaisons précoces. Il reste nécessaire, pour apporter la preuve définitive qu'il s'agit bien d'un suppresseur de tumeur, de montrer que la réintroduction du gène supprime le développement de la tumeur.

Un des grands intérêts de cette découverte tient à la nature de la protéine codée par ce gène qui présente en effet de fortes ressemblances avec d'autres protéines déjà connues, qui sont dans l'ensemble considérées comme des maillons unissant la membrane cellulaire et le cytosquelette. Ces protéines contiennent toutes trois domaines : un domaine N-terminal d'environ 200 à 300 acides aminés, où les homologies sont les plus marquées ; un segment central en hélice, et une partie C-terminale porteuse de nombreuses charges. Au cours de l'évolution leur conservation est très grande, on en retrouve des traces dans plusieurs espèces d'annelides. Trois de ces protéines sont particulièrement proches : il s'agit de la moesine [2] (*membrane organizing extension spike protein*), de l'ezrine [3], appelée aussi cytovilline [4] et de la radixine [5]. Leur degré d'homologie avec la protéine NF2 atteint 50 %, et bien davantage dans la partie N-

terminale. Le consortium propose [1] de donner de cette nouvelle protéine le nom de merline (pour *moesin-ezrin-radixin like*). D'autres ressemblances, plus lointaines, avec des protéines de membranes ou d'adhérence ont été signalées, notamment avec la protéine dite 4.1, et la taline, protéine de plus grande taille qu'on trouve dans les zones d'adhérence intercellulaire [6]. La similarité de la merline avec ces protéines laisse prévoir pour elle un rôle d'intermédiaire entre cytosquelette et membranes cellulaires. Il reste à comprendre comment ce rôle supposé peut expliquer la fonction de suppresseur de tumeur que suggère la pathologie. Il faudra donc imaginer et explorer des voies nouvelles pour aborder ce problème pour lequel n'existent actuellement que des hypothèses sans support expérimental.

J.C.D.

1. Trofatter JA, Mac Collin M, Rutter JL, *et al.* A novel moesin-ezrin-radixin like gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumor suppressor. *Cell* 1993 ; 72 : 791-800.
2. Lankes WT, Furthmayr H. Moesin : a member of the protein 4.1-talin family of proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 8297-301.
3. Gould KI, Bretscher A, Esch FS, Bunter T. cDNA cloning and sequencing of the protein-tyrosine kinase substrate ezrin ; reveals homology to band 4.1. *EMBO J* 1989 ; 8 : 4133-42.
4. Turunen O, Winqvist R, Pakkanen R, Grzeschik KH, Wahlstrom T, Vaheri A. Cytovillin, a microvillar Mr 7 500 protein. cDNA sequence, prokaryotic expression, and chromosomal localization. *J Biol Chem* 1989 ; 264 : 16727-32.
5. Sato N, Yonemura S, Obinata T, Tsukita S, Tsukita S. Radixin, a barbed end-capping actin-modulating protein, is concentrated at the cleavage furrow during cytokinesis. *J Cell Biol* 1991 ; 113 : 321-30.
6. Rees DIC, Ades SL, Singer SJ, Hynes RO. Sequence and domain structure of talin. *Nature* 1990 ; 343 : 685-9.