

Atteinte neurologique chez des souris porteuses d'une translocation équilibrée

Les translocations réciproques équilibrées entre deux chromosomes devraient constituer un outil biologique hors pair pour étudier l'effet de position des gènes, puisqu'elles ne comportent ni gain ni perte nets de matériel génétique, autant que les techniques actuelles permettent de l'affirmer. De nombreuses translocations de ce type sont connues en génétique humaine, d'autres ont pu être obtenues expérimentalement, notamment chez la souris. Or, dans la grande majorité des cas, aucune anomalie somatique n'est apparente. Le risque essentiel est pour la descendance, qui peut recevoir un des deux chromosomes impliqués et non l'autre, créant ainsi un déséquilibre justifiant un diagnostic prénatal lorsqu'un des parents est connu comme porteur d'une translocation équilibrée. Le nombre de ces anomalies est toutefois très inférieur à la proportion théorique, en raison de la fréquence des avortements précoces. Il existe en effet, chez l'homme comme chez l'animal, une relative stérilité en cas de déséquilibre.

Les résultats négatifs ne font qu'accroître l'intérêt des observations de Rutledge *et coll.* (Dallas et Oak Ridge). Après traitement de souris avec un mutagène, la triéthylène mélamine, un des descendants mâles a présenté dès la naissance un syndrome neurologique marqué par des troubles de la démarche et l'incapacité de nager (animal « plongeur », *diver mouse*). La maladie n'est pas progressive et la vie n'est pas raccourcie. Parmi les descendants, on trouve des hétérozygotes plongeurs et des animaux normaux, indiquant donc une hérédité autosomique dominante. Les homozygotes ne sont pas viables et

meurent in utero.

Aucun des examens anatomiques et histologiques du cerveau et de l'oreille moyenne ou interne n'a montré d'anomalie. Par contre, l'étude cytogénétique décèle une translocation réciproque entre les chromosomes 2 et 14, et cette translocation a été retrouvée chez tous les animaux plongeurs des deux sexes. Les symptômes neurologiques sont donc clairement associés à la translocation, en contraste avec les nombreuses autres souches de souris atteintes d'anomalies neurologiques, dues, autant que l'on sache, à des mutations dominantes ou récessives sans désordre chromosomique. Le mécanisme des troubles est encore mystérieux. Ceux-ci pourraient résulter, soit de la dislocation d'un gène important au niveau de la cassure, soit du fait que des gènes soient transférés dans un voisinage qui affecterait leur activité en plus ou en moins. Un tel phénomène est bien connu pour les oncogènes activés à l'occasion de translocations chromosomiques.

Que les deux mécanismes puissent jouer simultanément est attesté par des observations faites au cours de maladies humaines. Il existe encore très peu d'exemples convaincants de telles anomalies dans des translocations entre autosomes. On peut citer deux exemples rares : des atteintes squelettiques multiples associées à une translocation 2; 8 [2], et un syndrome de Greig (syndrome d'anomalie polysyndactylcraniofaciale) avec translocation 3; 7 [3]. On possède en revanche des données beaucoup plus précises dans les maladies qui impliquent le chromosome X.

L'exemple le mieux connu est celui des filles atteintes de myopathie de Duchenne de Boulogne. On en

connaît huit cas, qui toutes ont une translocation entre la zone Xp21 et un autosome (voir par exemple [4]). Dans tous les cas, l'anomalie est apparue *de novo* et la mère n'était pas transmettrice. Or, il est à peu près constant dans les cas de translocation X-autosome, que l'X resté normal soit systématiquement inactivé et que seul fonctionne l'X transloqué. On peut donc conclure que la zone normale du gène impliqué dans la myopathie a été disloquée, perturbant son fonctionnement; cette interprétation est d'autant plus vraisemblable que l'autosome avec lequel se produit la translocation varie d'une malade à l'autre. Rappelons qu'un phénomène analogue a été observé chez une fille atteinte de maladie de Hunter (translocation X-5, voir *médecine/sciences* n° 1, vol 2, p. 53).

Dans les exemples ci-dessus, deux phénomènes concourent donc à l'apparition des troubles : d'une part, dislocation d'un gène au point de cassure; d'autre part, inactivation systématique d'un même chromosome X dans tout l'organisme. Bien que de telles inactivations secondaires ne soient pas encore connues pour les chromosomes autosomes, il n'est nullement exclu qu'on en découvre à l'avenir.

J.-C.D.

1. Rutledge JC, Cain KT, Cacheiro A, *et al.* A balanced translocation in mice with a neurological defect. *Science* 1986; 231: 395-7.
2. Ventruoto V, Pisciotto R, Renda S, *et al.* Multiple skeletal abnormalities associated with balanced reciprocal translocation 2;8 (q32;p13). *Am J Med Genet* 1983; 16: 589-94.
3. Tommerup N, Nielsen F. A familial reciprocal translocation t(3;7)(p21;p13) associated with the Greig polysyndactylcraniofacial anomalies syndrome. *Am J Med Genet* 1983; 16: 313-22.
4. Worton RG, Duff C, Sylvester JE, Schmickel RD, Willard HF. Duchenne muscular dystrophy involving translocation of the *dmd* gene next to ribosomal RNA genes. *Science* 1984; 224: 1447-9.