

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Nature biochimique du fonctionnement des centromères humains.** Le pouvoir décisionnel ne se partage pas, c'est bien connu. Ainsi, chaque chromosome n'a qu'un seul centromère, responsable de la séparation des chromatides-sœurs dont il reste l'ultime point d'ancrage pendant la mitose. Si un remaniement se produit d'où résulte un dicentrique, la ségrégation normale, aux pôles opposés, n'est plus assurée puisque deux centromères sont aux commandes. Il s'ensuit des difficultés de survie des cellules filles dues à l'aneuploïdie* résultant des migrations chromatidiennes anormales. Toutefois, certains chromosomes dicentriques sont stables, en particulier ceux qui résultent d'une translocation dite robertsonienne, c'est-à-dire de la fusion par les centromères de deux chromosomes acrocentriques. C'est sans doute pour distinguer ce type de translocation des translocations réciproques que le nom de W. R. B. Robertson (généticien anglais n'ayant fait que décrire cette fusion dans les chromosomes de certains insectes) y est resté accolé. La stabilité aurait pu s'expliquer par la perte d'un des deux centromères, déléte au cours de la fusion. Mais c'est exceptionnellement le cas, l'analyse microscopique révélant que plus de 90 % de ces chromosomes issus de translocations robertsoniennes sont bel et bien dicentriques.

L'idée qu'un des deux centromères restait inactif vint alors tout naturellement à l'esprit. Effectivement, à l'examen microscopique, un seul des deux centromères, celui qui est actif, donne un signal fluorescent, lorsque la mitose est colorée par des sondes d'ADN alpha satellite. A partir de ces constatations, il devenait intéressant de distinguer les centromères actifs des centromères inactifs et de rechercher s'il y avait des différences dans leur composition protéique. Une synthèse sur la structure des centromères, l'extrême polymorphisme des ADN satellites, et les diverses protéines qui leur sont liées, a été publiée dans nos colonnes [1]. Elle a montré qu'on disposait d'une batterie d'anticorps spécifiques des centromères. Isolés de sérum de malades atteints d'une forme particulière de sclérodémie ou CREST (pour *calcinosis*, *Raynaud phenomenon*, *esophageal dysmotility*, *sclerodactyly*, *telangiectasia*), ces anticorps permettent de distinguer cinq protéines centromériques (CENP). La CENP-A est une variante de l'histone H3. La protéine CENP-B se lie spécifiquement à l'ADN alpha satellite. La CENP-C est un constituant de la couche interne du kinétochore, auquel s'attachent les microtubules. Enfin, la protéine CENP-E serait « de passage », ne s'associant que provisoirement à la couche externe du kinétochore. Elle aurait une fonction

motrice, de type kinésine, et stabiliserait le fuseau en maintenant les microtubules. Les techniques d'immunofluorescence permettant de distinguer ces différentes protéines centromériques sont de mise au point difficile car les épitopes de ces antigènes disparaissent à la fixation. Il faut donc travailler sur des cellules non fixées, dans lesquelles les métaphases sont cependant de bonne qualité. C'est ce qu'a mis au point une équipe de Cleveland (USA) qui présente des images d'hybridation *in situ* et d'immunofluorescence très convaincantes [2]. Les résultats montrent que la protéine CENP-B est présente sur tous les centromères alors que les protéines CENP-C et E ne sont portées que par les centromères reconnus actifs. Ces dernières jouent donc sans doute un rôle dans le clivage du centromère au cours de la mitose. Il reste à comprendre pourquoi un seul des centromères reste actif. Peut-être une altération de la structure chromatidienne, qui se traduirait par l'absence de constriction primaire, se produit-elle dans le chromosome inactif.

[1. Roizès G, *et al. médecine/sciences* 1994; 10: 282-95.]

[2. Sullivan BA, Schwartz S. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 2189-97.]

* Nombre excessif ou insuffisant de chromosomes.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **L'amplification de triplets CGG responsable de la maladie de l'X fragile dépend du sexe... de l'enfant.** Les mécanismes de transmission de la maladie de l'X fragile, dont la cause initiale est une amplification d'une séquence répétée de triplets CGG avec méthylation qui a pour conséquence la perte de l'expression du gène *FMR1*, ont été développés à plusieurs reprises dans nos colonnes ([1] et *m/s* n° 6-7, vol. 10, p. 747). On sait qu'un stade de prémutation précède la mutation complète, que le passage prémutation → mutation se fait d'une génération à l'autre et que ce phénomène ne survient que dans la descendance des femmes. Un homme prémuté transmet uniquement la prémutation à ses filles. Le sexe du sujet transmetteur, ainsi que la taille de la séquence prémutée, sont donc les éléments déterminants de l'instabilité. Comment et quand ce passage prémutation → mutation se produit-il? Le « dérapage » de la répétition, la perte des triplets AGG, qui normalement sont dispersés dans la séquence CGG, sont un début d'explication au « comment ». Quant au moment où se produit l'expansion, contrairement à ce qu'on aurait pu imaginer, ce n'est sans doute pas durant la méiose féminine, mais après la fécondation, au cours des premiers stades du développement du zygote, qu'elle a lieu. Mais il reste encore beaucoup à apprendre dans ce domaine. Comment expliquer, par exemple, que chez les hommes porteurs de la mutation complète, on ne retrouve dans la lignée germinale qu'une prémutation? Une équipe australienne [2] vient de faire une constatation intéressante en elle-même et qui pourrait éclairer le mécanisme de l'expansion: l'importance de celle-ci dépend aussi du sexe des enfants. En étudiant la descendance de femmes prémutées et mutées, on constate que l'amplification est plus importante chez les garçons que chez les filles. L'étude

fut réalisée sur 52 familles étendues d'X fragile. La mesure de la taille de la séquence fut faite par appréciation de la distance de migration en gel d'agarose par *Southern blot* à l'aide des sondes pfxa3 et pS8. L'étude fut réalisée simultanément pour les garçons, les filles et des témoins; des étalons furent inclus pour la mesure de la taille des séquences. Afin de ne pas introduire de biais de sélection, les propositions ont été écartés de l'analyse statistique. Si l'on prend l'ensemble des garçons, la distribution des tailles des séquences amplifiées est normale. Chez les filles, au contraire, on trouve un excès d'expansions faibles. Les mères prémutées ont plus de garçons avec mutation complète que de filles (86,5% contre 65%). La régression de mutation complète → prémutation, lorsqu'elle survient, a lieu chez les filles plus souvent que chez les fils. L'étude statistique paraît convaincante, d'autant qu'elle est appuyée par des constatations analogues d'une autre équipe [3]. Sur le chromosome Y, on sait qu'il n'existe aucune séquence homologue à la région X *FRA*. Chez les sujets porteurs de la mutation complète, on a pu constater que la réplication au *locus X FRA* est retardée. L'hypothèse d'une inhibition transcriptionnelle a été évoquée. Une correction partielle, par conversion génique, de l'allèle anormal par l'allèle normal pourrait-elle limiter l'expansion des triplets? Le mécanisme d'inactivation-méthylation d'un des deux X peut-il intervenir? Autant d'hypothèses auxquelles l'analyse de tissus embryonnaires XX et XY permettra peut-être d'apporter des réponses.

[1. Gilgenkrantz H. *médecine/sciences* 1992; 8: 253-4.]

[2. Loesch DZ, et al. *Am J Hum Genet* 1994; 57: 1408-13.]

[3. Rousseau F, et al. *Am J Hum Genet* 1994; 55 (suppl): A240.]

■■■■ **Gonadoblastome et chromosome Y.** On sait qu'il existe sur le chromosome Y une région de susceptibilité au gonadoblastome. En effet, lorsqu'un sujet est atteint de dysgénésie gonadique, il a 30 % de risques de développer un gonadoblastome s'il a un chromosome Y, alors qu'il n'en a pratiquement aucun s'il en est dépourvu. Ainsi, les malades atteints de syndrome de Turner, à caryotype 45,X, ne font pas de gonadoblastome. L'association Y et gonadoblastome est rare. Hormis les mosaïques 45,X/46,XY, elle concerne des sujets, généralement de phénotype féminin, ayant une délétion plus ou moins importante de l'Y (Y en anneau, perte ou mutation de *SRY*, *sex determining region*) (*m/s n° 1, vol. 10, p. 120*), ou une lésion d'un autre gène intervenant dans la détermination sexuelle (*m/s n° 4, vol. 11, p. 529*). Le locus *GBY* (pour gonadoblastome) fut d'abord situé approximativement aux alentours du centromère. Récemment, en se fondant sur la carte de l'Y construite à l'aide de STS (*sequence tagged-sites*) [1], et en étudiant les rares malades avec délétion de l'Y, une équipe américaine vient de préciser la localisation de *GBY* dans une région limitée du bras court [2]. *SRY* et *ZFY* (codant pour une protéine à doigt de zinc) ne sont pas inclus dans cette région. En revanche, on y trouve des séquences du gène *TSPY* (codant pour une protéine spécifique du testicule). *TSPY* et *YRRM* appartiennent à une famille de gènes disséminés le long du chromosome Y et spécifiques de celui-ci (*m/s n° 3, vol. 10, p. 344*). Les auteurs ont pu vérifier que *TSPY* est exprimé dans le tissu provenant d'un gonadoblastome en culture, alors qu'il ne l'est pas dans la culture de la gonade dysgénétique controlatérale du même malade. L'analogie existant entre *TSPY* et le gène *SET* mérite d'être signalée puisqu'il a été démontré dans une leucémie aiguë que ce dernier était capable de former un gène de fusion avec l'oncogène *CAN* [3]. Il est cependant trop tôt pour conclure car il convient en premier lieu d'explorer la région *GBY* et, en second lieu, de

s'assurer qu'il n'existe pas de multiples *loci* de susceptibilité au gonadoblastome disséminés le long du chromosome Y.

- [1. Vollrath D, et al. *Science* 1992; 258: 52-9.]
- [2. Tsuchiya K, et al. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 1400-7.]
- [3. von Lindern M, et al. *Mol Cell Biol* 1992; 12: 3346-55.]

■■■■ **Progression des maladies rénales et polymorphisme du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE).** Un polymorphisme biallélique d'insertion-délétion (I/D) dans le gène de l'ACE a été associé à un effet sur la concentration plasmatique d'ACE (*m/s n° 5, vol. 10, p. 592; n° 10, vol. 11, p. 1488*) et Cambien et al. ont établi l'association entre le génotype DD et l'infarctus du myocarde chez l'homme sain et chez le diabétique non insulino-dépendant [1]. Deux nouvelles études suggèrent que les sujets DD pourraient avoir une maladie rénale plus agressive. L'étude faite par Dudley et al. (Oxford, GB) porte sur le diabète non insulino-dépendant: si la présence d'une microalbuminurie n'est pas liée au génotype DD (ni à la présence du variant M235T du gène de l'angiotensinogène), en revanche, celle-ci est plus abondante chez ceux qui portent le génotype DD. Ce phénomène est indépendant du niveau de pression artérielle; en outre, il n'y a aucune corrélation entre la rétinopathie et le génotype DD [2]. Dans une autre maladie rénale, la glomérulonéphrite primitive à dépôts mésangiaux d'IgA ou maladie de Berger, un groupe nippon-américain (Tokyo, Japon et Nashville, TN, USA) montre que le génotype DD est plus fréquent chez les malades dont l'insuffisance rénale progresse que chez ceux dont l'insuffisance rénale est stable (43 % contre 7 %). En outre, l'administration d'un inhibiteur de l'ACE réduit plus l'abondance de la protéinurie chez les malades DD; ce fait est surprenant car on associe habituellement la réduction de la protéinurie

à un ralentissement de l'évolution de l'insuffisance rénale [3]. Pour mieux interpréter ces résultats, on aurait besoin d'informations complémentaires sur les données cliniques et pathologiques rénales. Les conclusions de cette étude japonaise rejoignent celles d'un groupe écossais qui avait montré que les malades atteints de néphropathie à IgA, porteurs du génotype DD, avaient une maladie débutant plus précocement dans la vie et progressant plus tôt vers l'insuffisance rénale terminale, à un rythme évolutif plus rapide [4]. Les malades homozygotes DD sont-ils plus sensibles à un traitement précoce par un inhibiteur de l'ACE?

- [1. Cambien F, Soubrier F. *médecine/sciences* 1992; 8: 889-91.]
- [2. Dudley RK, et al. *Kidney Int* 1995; 48: 1907-11.]
- [3. Yoshida H, et al. *J Clin Invest* 1995; 96: 2162-9.]
- [4. Harden PN, et al. *Lancet* 1995; 345: 1540-2.]

■■■■ **Deux gènes pour une même maladie: hétérogénéité génétique du syndrome d'Opitz.** Il y a quelques décennies, deux syndromes comportant chacun une dysmorphie faciale avec hypertélorisme* et un hypospadias**, le BBB et le G syndrome furent réunis en une seule entité: le syndrome d'Opitz. De toute évidence génétique, son mode de transmission ne put jamais être déterminé avec certitude car si, dans certaines familles, la liaison à l'X semblait évidente, des transmissions père-fils furent rapportées dans quelques autres. Désormais, on sait que les deux modes, lié à l'X d'une part, et autosomique dominant d'autre part, sont possibles car on a pu prouver que le syndrome d'Opitz est hétérogène: deux *loci* viennent d'être découverts par analyse de ségrégation [1]. L'un est situé sur l'X, en p22, et l'autre sur le chromosome 22, en q11.2. En Xp22-pter se trouve aussi un gène dont les mutations causent la dysplasie crânio-fronto-nasale, et tout récemment un cas de délétion en Xp22 vient d'être rapporté chez un

malade polymalformé avec anomalie faciale [2]. Il pourrait donc s'agir de variantes cliniques provoquées par des mutations d'un même gène. Par ailleurs, on sait que les délétions en 22q11 sont responsables d'un éventail de manifestations cliniques allant du syndrome de DiGeorge, avec aplasie thymique, aux syndromes cardio-vasculariaux, moins sévères mais comportant des malformations cardiaques de type conotruncal que l'on peut voir aussi dans le syndrome d'Opitz [3]. Ce dernier, quoique cliniquement très différent, pourrait donc se rattacher à ce groupe. Il est intéressant de remarquer que ces deux régions possèdent plusieurs gènes codant pour des protéines à doigt de zinc qui feraient de bons candidats pour ces maladies où il existe toujours un trouble de la ligne médiane. Ainsi fluctuent les classifications des maladies génétiques : plusieurs gènes pour une même maladie, plusieurs maladies pour un même gène, en attendant que tout devienne parfaitement clair, ce qui n'est pas encore le cas pour le syndrome d'Opitz.

[1. Robin NH, *et al. Nature Genet* 1995; 11: 459-61.]

[2. Wittwer B, *et al. Am J Hum Genet* 1994; 55(suppl) : A1207.]

[3. Lacombe D, Arveiler B. *médecine/sciences* 1995; 11: 1727-31.]

* Élargissement anormal de l'espace interoculaire.
** Ouverture de l'urètre à la face antérieure de la verge.

■■■ Une empreinte parentale dans la psychose maniaco-dépressive. La psychose maniaco-dépressive, trouble affectif bipolaire où les phases dépressives alternent avec des accès maniaques, a une composante génétique indéniable. La transmission autosomique dominante apparaît clairement dans certaines familles. Mais les travaux, entrepris dès 1987 dans l'espoir de localiser un ou plusieurs gènes, ne furent pas confirmés, qu'il s'agisse du *locus* sur le bras court du chromosome 11 évoqué chez des fa-

milles du groupe Amish, ou d'une localisation sur X envisagée dans des familles israéliennes (*m/s n° 5, vol. 3, p. 301*). De surcroît, l'authentification diagnostique d'une maladie mentale est toujours difficile, la transmission pouvant se faire avec pénétrance incomplète, certains sujets ne présentant qu'une seule des composantes de la maladie, par exemple uniquement des épisodes dépressifs récurrents. Enfin, on imagine volontiers le retentissement psychologique de telles enquêtes génétiques dans ces familles éprouvées où les cas de suicide ne sont pas rares. Une information soigneuse, avec demande de consentement éclairé, s'impose donc, avec encore plus de circonspection dans les maladies mentales que dans toute autre pathologie. Ces réserves furent prises en compte dans une récente étude américaine [1] réalisée sur 243 sujets appartenant à 28 familles comportant au moins deux malades atteints de psychose maniaco-dépressive, afin de confirmer ou d'infirmer un locus de susceptibilité précédemment publié sur le chromosome 18 [2]. Étant donné l'ampleur de la région candidate (de 18p à 18q), 31 marqueurs polymorphiques furent utilisés et les résultats furent analysés avec des méthodes statistiques tenant compte de l'éventualité d'une double recombinaison. Le *lod score* obtenu est de 1,69 pour le marqueur *D11S38*, ce qui est encourageant mais qui ne permet aucune conclusion, d'autant plus qu'il s'agit d'un marqueur assez éloigné de celui qui semblait le plus proche dans l'étude initiale. Notons un indice intéressant cependant: la liaison avec le chromosome 18 n'existe que dans le cas où la maladie est transmise par la lignée paternelle. L'hypothèse d'une empreinte parentale ne va pas simplifier les laborieuses recherches des gènes prédisposant à la psychose maniaco-dépressive !

[1. Stine OA, *et al. Am J Hum Genet* 1995; 57: 1384-94.]

[2. Berrettini W, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 5918-21.]

■■■ Le segment délété dans le syndrome de Smith-Magenis contient au moins quatre gènes. Le syndrome de Smith-Magenis fait partie des syndromes dits « des gènes contigus », ainsi appelés parce qu'ils sont causés par la perte simultanée de plusieurs gènes voisins. Il n'est pas toujours facile de trouver les gènes impliqués et leur responsabilité respective dans les divers signes cliniques de ces syndromes. Le syndrome de Smith-Magenis (SMS), dû à une délétion en 17p11.2, se caractérise par une dysmorphie crânio-faciale, une brachydactylie, une raucité de la voix et un retard mental. Trois gènes furent récemment localisés dans la région délétée; l'un code pour un petit ARN nucléaire U3 [1], l'autre pour un homologue du gène *flightless I* de la drosophile (*FLI*) [2] et le troisième pour une glucoprotéine associée aux microfibrilles (*MFAP4*) [3]. Mais le rôle de chacun d'eux n'a pu encore être précisé. Un nouveau gène vient d'être découvert dans la région critique [4]. Il code pour une enzyme, ubiquitaire certes, mais qui joue un rôle important dans le métabolisme du système nerveux central, la sérine hydroxy-méthyl-transférase cytosolique (cSHMT). Une diminution de l'activité SHMT entraîne une augmentation de la glycine et de la sérine et certains travaux ont suggéré que ce phénomène se produisait dans le cerveau de sujets atteints de troubles psychiques [5, 6]. Les lésions cérébrales seraient alors dues à une diminution de la concentration en adénosine ([7]) ainsi qu'à l'augmentation de la neurotoxicité du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Reste à savoir si la diminution de la SHMT cytosolique joue un rôle dans le retard mental des patients atteints de SMS dont, par ailleurs, la SHMT mitochondriale est intacte. Il a été vérifié qu'une réduction de 50% de l'activité de la cSHMT n'a aucune répercussion sur les concentrations de glycine, sérine, adénosine et folate dans le sang et les urines des malades, ce qui ne prouve pas que celles-ci soient normales dans le cerveau. Seul, un modèle animal (que l'on pourrait obtenir éventuelle-

ment par invalidation bi-allélique du gène codant pour la cSHMT) permettrait d'analyser les conséquences d'une diminution de l'activité cSHMT dans les tissus nerveux et les possibles effets protecteurs de la glycine et des antagonistes du NMDA.

- [1. Chevillard C, *et al. Hum Mol Genet* 1993; 2: 1235-43.]
- [2. Chen KS, *et al. Am J Hum Genet* 1995; 56: 175-82.]
- [3. Zhao ZY, *et al. Hum Mol Genet* 1995; 4: 589-97.]
- [4. Elsea SH, *et al. Am J Hum Genet* 1995; 57: 134-250.]
- [5. Waziri R, *et al. Schizophr Res* 1992; 8: 233-43.]
- [6. Devor EJ, Waziri R. *Biol Psychiatr* 1993; 34: 221-5.]
- [7. Schiffmann S, Vanderhaeghen J. *médecine/sciences* 1995; 11: 169-77.]

■■■■ **Formes familiales de sclérose latérale amyotrophique et superoxyde dismutase : une activité peroxydasique.** Les lecteurs de *médecine/sciences* savent que le gène *SOD1*, codant pour une superoxyde dismutase, est muté dans des formes familiales de sclérose latérale amyotrophique (*m/s* n°6, vol. 11, p. 919). Le mécanisme pathogénique n'est pas lié à une perte de fonction enzymatique, mais plutôt à l'apparition d'une fonction nouvelle de l'enzyme mutée : en ef-

fet, des souris transgéniques exprimant à un haut niveau *SOD1* mutée sont le siège de phénomènes neuro-dégénératifs alors que leur activité superoxyde dismutase est élevée ; cette activité est également très élevée chez des animaux synthétisant activement l'enzyme humaine normale et qui ne présentent aucun signe neurologique (*m/s* n°2, vol. 4, p. 127). Plusieurs résultats concordants suggèrent maintenant que cette fonction nouvelle de l'enzyme mutée, à l'origine de la neurotoxicité, pourrait être l'exacerbation d'une activité peroxydasique intrinsèque de l'enzyme superoxyde dismutase, normalement très faible avec l'enzyme normale. Wiedau-Pazos *et al.* (Los Angeles, CA, USA) montrent que l'enzyme codée par les gènes mutés de deux malades (mutation remplaçant l'alanine en position 4 par une valine et mutation remplaçant la glycine en position 93 par une alanine) ont une activité peroxydasique anormalement élevée sur un substrat artificiel. Cette activité est bien due à la superoxyde dismutase, puisqu'elle est inhibée par des chélateurs du cuivre, inhibiteurs de cette superoxyde dismutase à Cu/Zn. En outre, cette inhibition de l'activité peroxydasique et de l'activité superoxyde dismutasique bloque le pouvoir proapoptotique de l'enzyme mutée synthétisée par des cel-

lules neuronales en culture [1]. Par ailleurs, l'équipe de Gurney (Kalamazoo, MI, USA) qui avait établi des lignées de souris transgéniques synthétisant l'enzyme mutée, montre dans le numéro de février de *Annals of Neurology* que l'apparition de symptômes neurologiques chez ces souris modèles (*m/s*, n°10, vol. 4, p. 650) est retardée par la vitamine E et par le sélénium, deux substances à activité antioxydante bien établie [2]. Les radicaux peroxydes responsables de l'action toxique de l'enzyme mutée pourraient être des peroxy-nitrites, susceptibles d'ajouter un groupe nitrate aux résidus tyrosines [2]. De fait, des échantillons isolés à partir de malades décédés de sclérose latérale amyotrophique semblent contenir une quantité anormale de tyrosine nitrée (cité dans [2]). Le mécanisme pathogénique pourrait donc être le suivant : les radicaux superoxydes O_2^- sont transformés par la superoxyde dismutase en peroxyde d'hydrogène, H_2O_2 ; cependant, l'activité peroxydasique de l'enzyme mutée utilise cet H_2O_2 pour engendrer des radicaux peroxy-nitrites qui vont endommager des protéines cellulaires et entraîner la dégénérescence progressive.

- [1. Wiedau-Pazos M, *et al. Science* 1996; 271: 515-8.]
- [2. Marx J. *Science* 1996; 271: 446-7.]