

■■■■ Une protéine à doigt de zinc dans la maladie de Cowden? La maladie de Cowden, ou syndrome d'hamartomes* multiples, se manifeste par des signes cliniques communs à certaines autres phacomatoses comme la neurofibromatose de type I (*m/s n° 10, vol. 10, p. 1057*) ou la sclérose tubéreuse de Bourneville (*m/s n° 5, vol. 10, p. 601 et n° 4, vol. 11, p. 636*): papules sur le visage se révélant être des trichilemmomes à l'examen anatomo-pathologique, fibromes de la muqueuse buccale, et hyperkératose palmo-plantaire. Du fait de la prédominance des manifestations cutanées, elle était surtout connue des dermatologistes. Mais, vers 1990, donc récemment, on s'aperçut que des atteintes neurologiques y étaient fréquemment associées: épilepsie, mégalencéphalie, et gangliocytomes du cervelet (cette atteinte cérébelleuse ayant été décrite indépendamment sous le nom de maladie de Lhermitte-Duclos [1]). La maladie de Cowden comporte aussi de nombreux autres troubles: fibromes, lipomes, malformations et tumeurs génito-urinaires, avec parfois un retard mental. En outre, les cancers du sein et de la thyroïde n'y sont pas exceptionnels. En raison du caractère protéiforme de la clinique et de la grande variabilité de ses manifestations, y compris chez les membres d'une même famille, des critères diagnostiques furent établis par un Consortium international. La recherche d'un gène responsable permit d'abord d'éliminer les *BRCA1* et *BRCA2* (gènes de la plupart des cancers du sein familiaux) (*m/s n° 11, vol. 10, p. 1172, n° 6, vol. 11, p. 920 et n° 4, vol. 12, p. 521*), ainsi que l'oncogène *RET*, impliqué dans la MEN (*multiple endocrine neoplasia*) [2, 3] (*m/s n° 6-7, vol. 10, p. 757*). Une analyse de liaison, effectuée sur l'ensemble du génome à l'aide de 300 marqueurs sur 20 familles provenant de divers pays (Hollande, Angleterre, France, États-Unis), vient de situer le locus en 10q22-23, dans une région délimitée par *D10S215* et *D10S564* [4]. La maladie étant rare et le même locus

étant retrouvé dans toutes les familles, il est permis de supposer que la maladie de Cowden, ainsi que la maladie de Lhermitte-Duclos, sont bien sous la dépendance d'un seul gène. Parmi ceux qui sont déjà localisés dans la région, le gène *ZNF32*, semble un excellent candidat: il code pour une de ces protéines à doigt de zinc qui se lient à l'ADN et jouent un rôle de régulation génique. Actuellement, on connaît deux maladies résultant de mutations de gènes *ZNF*: l'acrocéphalosyndactylie de Greig (gène *GLI3*) (*m/s n° 2, vol. 10, p. 225 et n° 12, vol. 11, p. 1748*) et surtout le syndrome de Denys Drash (gène *WT1* pour *Wilms tumor*) qui fait partie, comme la maladie de Cowden, de ce groupe de maladies monogéniques avec prédispositions majeures au développement de tumeurs [5]. Bien que la maladie de Cowden soit rare, la connaissance du gène responsable est intéressante à bien des égards. Elle permettra d'authentifier le diagnostic et d'établir une surveillance, surtout pour le dépistage du cancer du sein chez les femmes. Quant à la nature de ce nouveau gène, dont l'éventail d'action est très vaste, avec prédisposition au cancer du sein et au cancer non médullaire de la thyroïde, et qui est probablement un suppresseur de tumeurs, elle sera éclairante en oncologie génétique. Des pertes d'hétérozygotie (LOH) ont en effet été observées en 10q22 dans des cancers de l'utérus et de la thyroïde. On ne saurait aller plus loin en conjectures: pour *ZNF32*, les paris sont ouverts.

[1. Eng C, et al. *J Med Genet* 1994; 31: 458-61.]

[2. Calmettes C. *médecine/sciences* 1991; 7: 22-9.]

[3. Lyonnet S. *médecine/sciences* 1994; 10: 450-3.]

[4. Nelen MR, et al. *Nature Genet* 1996; 13: 114-6.]

[5. Thomas G. *médecine/sciences* 1995; 11: 336-48.]

* Anomalies tissulaires de type tumoral dues à des troubles du développement embryonnaire.

■■■■ Y a-t-il un point commun entre la duchesse d'Orléans, le roi George III d'Angleterre, et les Afrikaners? Les porphyries héréditaires sont provoquées par des mutations dans l'un des huit gènes codant pour la biosynthèse de l'hème [1]. La porphyrie *variegata* (VP) est due à une déficience de la protoporphyrinogène oxydase (PPO) dont le gène a été récemment cloné. On le croyait sur le chromosome 14 [2], il était sur le chromosome 1, en 1q23 [3]. La porphyrie *variegata*, de transmission dominante, est une maladie très déconcertante. Chez certains sujets, elle passe quasiment inaperçue, chez d'autres, elle se manifeste par des crises imprévisibles d'une rare violence, avec douleurs abdominales intenses, vomissements, hypertension, troubles psychiques, et parfois même, tétraplégie. Dans la panique de traitements inadaptés, l'issue peut en être fatale. Était-ce la cause de la mort brutale d'Henriette d'Angleterre, la charmante duchesse d'Orléans, dont Bossuet prononça la célèbre oraison funèbre « Madame se meurt, Madame est morte ! » ? Des études moléculaires sur la famille royale anglaise pourraient nous le dire. Elles pourraient clore la polémique qui sévit encore dans les pays anglo-saxons à ce sujet, depuis la publication d'un livre [4] sur la maladie du roi George III d'Angleterre, ce malheureux monarque qui ne put empêcher ni la révolte des colonies américaines, ni leur sécession, et qui mourut, aveugle et fou, dans le plus grand isolement. C'est sans doute en Afrique du Sud, chez les Afrikaners, que la porphyrie *variegata* a la prévalence la plus élevée (1/300 environ) [5]. Du fait de leur langue (dérivée du hollandais) et de leur religion, ils constituèrent longtemps un isolat et les études faites vers 1960 dans cette population permirent de retrouver le couple de fondateurs, originaires de Hollande, qui se marièrent à Cape Town en 1688. Tout ce petit morceau d'histoire pour en venir au gène de la PPO, récemment cloné et qui com-

porte treize exons, s'étendant sur 4,5 kb environ. La détection des mutations, désormais possible, éclaire le passé: comme on pouvait s'y attendre, la plupart des Afrikaners ont la même mutation, une transition C → T, dans le codon 59, ayant pour conséquence la substitution d'une arginine à un tryptophane, avec diminution importante de l'activité enzymatique [6]. Elle représente probablement la mutation fondatrice. Comme on pouvait encore s'y attendre, elle ne fut retrouvée chez aucun des patients britanniques étudiés. Pas de point commun donc (en terme de mutations) entre la duchesse d'Orléans et les Afrikaners.

[1. Verneuil (de) H, *et al. médecine/sciences* 1987; 3: 157-63.]

[2. Verneuil (de) H, *et al. médecine/sciences* 1995; 11: 873-8.]

[3. Roberts AG, *et al. Hum Mol Genet* 1995; 4: 2387-90.]

[4. MacAlpine I, Hunter R. London: Penguin Press: 1969.]

[5. Dean G. *Pitman Medical. London Maison d'édition* 1971.]

[6. Meissner PN, *et al. Nature Genet* 1996; 13: 95-7.]

■■■■ **Interactions entre génome nucléaire et génome mitochondrial: quelques éléments de réponse.**

Le syndrome de Wolfram, ou DIDMOAD (pour *diabetes insipida, diabetes mellitus, optic atrophy, deafness*) est une maladie dégénérative considérée comme récessive autosomique et enregistrée sous le n° 223000 dans le catalogue de maladies humaines mendéliennes (MIM). Un locus fut trouvé sur le bras court du chromosome 4 [1] qui ne fut démenti dans aucune des familles étudiées jusqu'à présent. Pourtant, la variabilité clinique, y compris dans une même fratrie (ce qui est inhabituel dans les maladies récessives), l'atteinte progressive de tissus et d'organes n'ayant ni origine embryonnaire commune, ni liens fonctionnels entre eux firent

supposer que le syndrome de Wolfram avait une origine mitochondriale comme certaines formes de diabète (*m/s n° 6, vol. 8, p. 599 et n° 9, vol. 8, p. 1001*). Effectivement, dans deux cas sporadiques de maladie de Wolfram [2, 3], une atteinte de la fonction mitochondriale fut mise en évidence, et, dans l'un de ces cas, rapporté par Agnès Rötig de l'équipe d'Arnold Munnich (Paris, France), une délétion de 7,6 kb fut détectée. Une équipe de Barcelone vient à nouveau de trouver une délétion de l'ADN mitochondrial (ADNmt), non plus de façon isolée mais chez plusieurs membres d'une même famille [4]. Les études enzymatiques firent la preuve du déséquilibre des activités de la chaîne respiratoire, avec une atteinte du complexe mitochondrial de type IV, chez un enfant atteint. La délétion, de 8,5 kb, observée chez le malade fut retrouvée chez les parents bien portants. Une hétéroplasmie est observée avec un pourcentage de génomes mitochondriaux délétés de 23 % pour l'enfant atteint et de seulement 5 % à 8 % pour les parents bien portants. On sait que l'ADNmt est d'origine maternelle. Ses gènes de structure codent pour des sous-unités des enzymes de la chaîne respiratoire. Mais d'autres sous-unités ainsi que des protéines impliquées dans la biogenèse des mitochondries sont codées par des gènes autosomiques [5]. Récemment, dans un cas d'ophtalmoplégie familiale progressive [6], l'implication conjointe d'un gène autosomique localisé en 10q et du génome mitochondrial fut démontrée [7]. Ici, dans la famille avec syndrome de Wolfram, bien que l'analyse de ségrégation ne soit pas concluante, les auteurs suggèrent que le locus en 4p agit en prédisposant à des délétions mitochondriales, à condition qu'il existe à l'état homozygote, ce qui expliquerait l'apparent mode de transmission récessif. Jean-Claude Dreyfus, dès 1991, avait envisagé cette éventualité puisqu'il écrivait [5]: «peut-être dans la plupart, sinon dans tous

les cas de délétions de l'ADNmt, intervient un défaut d'interaction avec des protéines de liaison d'origine nucléaire». Nous commençons à peine à les découvrir.

[1. Polymeropoulos MH, *et al. Nature Genet* 1994; 8: 95-7.]

[2. Bunday S, *et al. J Inherit Metab Dis* 1992; 15: 315-9.]

[3. Rötig A, *et al. J Clin Invest* 1993; 91: 1095-8.]

[4. Barrientos A, *et al. Am J Hum Genet* 1996; 58: 963-70.]

[5. Dreyfus JC. *médecine/sciences* 1991; 7: 172-4.]

[6. Suomalainen A, *et al. J Clin Invest* 1992; 90: 61-6.]

[7. Suomalainen A, *et al. Nature Genet* 1995; 9: 146-51.]

■■■■ **Combien de gènes pour les dix doigts?** Parmi les anomalies des extrémités, l'association mains et pieds fendus n'est pas exceptionnelle. Dans cette malformation congénitale humaine, l'aspect des mains et/ou des pieds évoque une pince de homard, en raison de la profonde fente médiane et, de part et d'autre de celle-ci, de la fusion des doigts subsistants. Ce type de malformation distale peut être isolé ou appartenir à un syndrome multisystémique, avec trouble de développement crânio-facial, génito-urinaire, et ectodermique. Tous les modes de transmission y sont observés, mais avec une pénétrance et une expressivité éminemment variables. Il est donc logique de penser que de nombreux gènes sont impliqués, à commencer par les gènes *Hox* [1, 2]. Pour nous limiter à la forme «main-pied fendus» non syndromique, deux locus sont déjà connus: *SHFM1* (*split hand-split foot malformation*), en 7q21-q22 [3], et *SHFM3* en 10q23-q25 [4]. *SHFM1* est de transmission autosomique dominante. Les délétions chromosomiques qui furent trouvées chez plusieurs malades suggèrent un syndrome d'haplo-insuffisance, et trois gènes

candidats, pouvant chacun prétendre jouer un rôle dans le développement des membres, sont en liste. Les deux premiers appartiennent à la famille des gènes à homeobox *distal-less* (*dll*) initialement trouvés chez la drosophile: *DLX5* et *DLX6* [5]. Le troisième est un gène nouveau, codant pour une protéine n'ayant aucune similitude avec celles déjà connues, à forte teneur (40 % environ) en acides aspartique et glutamique. Il vient d'être découvert par une équipe nord-américaine qui l'a dénommé *DSSI* (*deleted in the split hand/split foot SHFM1 region*) [6]. Elle l'a retrouvé chez la souris et a étudié son expression spatio-temporelle durant la période embryonnaire. Au début (9,5 jours), cette expression est très forte dans le mésenchyme du premier arc et du bourgeon fronto-nasal, puis elle se réduit progressivement aux régions latérales des structures maxillo-mandibulaires, pour ce qui est du pôle céphalique. On la retrouve dans les bourgeons des membres, mais, à mesure que ceux-ci s'allongent, elle n'est plus présente que dans les régions distales. On ignore encore le rôle respectif de chacun de ces trois gènes candidats dans le syndrome main et pied fendus. Les auteurs optent pour une action coordonnée, avec des éléments régulateurs agissant en *cis*, seul mécanisme capable d'expliquer l'apparition de la maladie dans les cas de translocation chromosomique où l'on est sûr que les trois gènes sont intacts. Quant au second locus, il pourrait correspondre à un modèle murin d'un caractère exceptionnel. La dactyloplasie (*Dac*) de la souris, située en une région homologue du chromosome 10 humain, est en effet la seule malformation congénitale dont l'expression soit dépendante d'un modèle à deux locus. Le locus *Dac* est sous la dépendance d'un autre gène *mdac* situé sur un autre chromosome [7]. Le phénotype *Dac* anormal ne s'exprime que lorsque les deux allèles récessifs *mdac* sont présents à l'état homozygote. Un tel modèle

chez l'homme expliquerait les nombreux cas de transmission familiale irrégulière si souvent observés dans les malformations des extrémités.

- [1. Jacob F. *médecine/sciences* 1994; 10 : 145-8.]
- [2. Couly G, *et al. médecine/sciences* 1994; 10: 151-62.]
- [3. Scherer SW, *et al. Hum Mol Genet* 1994; 3: 1345-54.]
- [4. Nunez ME, *et al. Hum Mol Genet* 1996 (sous presse).]
- [5. Simeone A, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 2250-4.]
- [6. Crackower MA, *et al. Hum Mol Genet* 1996; 5: 571-9.]
- [7. Johnson KR, *et al. Genomics* 1995; 29: 457-64.]

■■■■ **Le gène *PKD2* de la polykystose rénale autosomique dominante est identifié.** La polykystose rénale autosomique dominante est génétiquement hétérogène : un premier gène, *PKD1*, a été localisé puis identifié en 16p 13.3; la forme *PKD1* représente environ 85 % des cas en Europe. Un second gène, *PKD2*, a été localisé dans la région 4q21-23 en 1992-93 et est en cause dans 15 % des familles environ. Il existe enfin quelques familles qui ne sont liées ni à *PKD1* ni à *PKD2*, ce qui laisse pressentir au moins un troisième locus (*m/s n° 12, vol. 9, p. 1426*). Grâce à une étude coopérative nord-américaine et européenne, le gène *PKD2* vient d'être identifié [1]. Ce gène est fortement exprimé dans le rein fœtal et adulte, l'ovaire, le testicule, l'intestin et le poumon fœtal, mais pas dans les leucocytes sanguins. Dans trois familles, trois mutations différentes du gène *PKD2* ont été mises en évidence chez les sujets atteints. Le produit du gène est une protéine de 968 acides aminés, d'une masse moléculaire de 110 kDa. Sa structure supposée par modélisation est celle d'une protéine de membrane comportant six domaines transmembranaires et des extrémités

amino- et carboxyterminales intracellulaires. L'une des mutations identifiées devrait conduire à une protéine comportant le domaine aminoterminal intracellulaire, un premier domaine transmembranaire et une partie de la première boucle extracellulaire. Une autre mutation devrait amputer la portion intracellulaire carboxyterminale. Il y a une identité d'environ 25 % et une similitude de 50 % entre le produit supposé du gène *PKD2* et les 450 acides aminés qui composent le produit de *PKD1* ou polycystine. Il existe un degré comparable de similitude avec le canal Ca^{2+} dépendant du potentiel $\alpha 1E$. Les extrémités terminales des protéines *PKD1* et *PKD2* diffèrent. La protéine *PKD2* n'a pas le grand domaine extracellulaire de la polycystine; elle pourrait représenter un élément d'une voie de transmission du signal et sa fonction pourrait s'exercer en association avec la polycystine ou d'autres ligands. D'autre part, la parenté avec les canaux Ca^{2+} (et Na^{+}) suggère que la protéine *PKD2* pourrait fonctionner comme un canal ionique ou un pore. On peut imaginer que *PKD1* se comporterait comme un régulateur de l'activité du canal *PKD2*, le Ca^{2+} étant peut-être le second messager dans la voie de transmission du signal.

- [1. Mochizuki T, *et al. Science* 1996; 272 : 1339-42.]

■■■■ **Le déficit en adénine phosphoribosyl-transférase : des souris et des hommes.** L'adénine phosphoribosyl-transférase (APRT) est une enzyme qui catalyse la formation d'adénosine monophosphate à partir de l'adénine et du 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate. Faute de cette enzyme, l'adénine est transformée par la xanthine-oxydase ou xanthine-déshydrogénase en 2,8-dihydroxyadénine (DHA) peu soluble qui forme des cristaux et des calculs dans les

tubes rénaux et les cavités excrétrices urinaires. Le déficit en APRT, décrit par Pierre Cartier et son équipe, est une maladie récessive autosomique. La fréquence des hétérozygotes, habituellement asymptomatiques, est de 0,5 à 1 % environ; les cas rapportés chez les homozygotes sont assez rares, ce qui suggère que la maladie pourrait être méconnue ou que certains homozygotes restent asymptomatiques. S.J. Engle *et al.* (Indianapolis, IN; Cincinatti, OH; Londres, UK) ont créé par recombinaison homologue ciblée dans des cellules embryonnaires, des souris homozygotes déficitentes en APRT. Ces souris excrètent de l'adénine et ont des cristaux de DHA dans l'urine, ainsi que dans les tubes rénaux. Environ 35 % des souris déficitentes, surtout les mâles, meurent prématurément. Les reins sont le siège de lésions de nécrose tubulaire, d'inflammation et de fibrose interstitielle. Les souris mâles chimériques ont été croisées avec des souris de souches différentes: la gravité de la maladie chez les souris déficitentes en APRT qui en ont résulté, varie selon la souche. Ainsi la maladie chez la souris ressemble de près à la maladie humaine, avec une diversité comparable dans la gravité chez les homozygotes selon des mécanismes biochimiques et moléculaires qu'il sera possible d'analyser chez la souris. Ce déficit s'oppose à cet égard à d'autres désordres du métabolisme des purines: les souris déficitentes en hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transférase ne développent pas les manifestations du syndrome de Lesch-Nyhan. Le déficit en adénosine désaminase chez l'homme entraîne un déficit immunitaire combiné sévère caractérisé par l'absence de lymphocytes T et B. Ce déficit chez la souris se marque par un nombre à peu près normal de thymocytes mais par la mort précoce des animaux du fait de lésions hépatiques. A l'inverse, le phénotype similaire observé chez les hommes et chez les souris déficitentes en APRT suggère que la fonction et l'importance de cette

enzyme sont similaires dans les deux espèces, et que le modèle obtenu chez la souris devrait être utile pour mieux comprendre la maladie humaine [1].

[1. Engle SJ, *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 1996; 93: 5307-12.]

■■■■ **Le syndrome de Bartter, 34 ans après.** D.B. Simon *et al.* (Yale University, New Haven, CO, USA) ont étudié 5 familles atteintes de syndrome de Bartter néonatal, dont 4 d'origine saoudienne (Dharan) et une d'origine italienne (Naples) [1]. Le mode de transmission est autosomique récessif. Le syndrome de Bartter, décrit pour la première fois en 1962, se distingue du syndrome de Gitelman (*m/s n°4, vol. 12, p. 541*) par l'absence d'hypomagnésémie, par la présence fréquente d'un retard mental et de croissance, et d'une hypercalciurie avec néphrocalcinose. Dans les deux syndromes, existent une hypokaliémie due à une fuite urinaire de potassium et une alcalose métabolique. Simon *et al.* ont mis en évidence dans ces 5 familles des mutations du gène codant pour le cotransporteur Na-K-2Cl (NKCC2), localisé à la membrane apicale de branche large ascendante de l'anse de Henle. Ce cotransporteur est inhibé par le bumétanide et le furosémide, deux diurétiques couramment utilisés chez l'homme. L'administration de ces diurétiques entraîne une hypercalciurie et abaisse la kaliémie. Il est probable que ce défaut moléculaire est propre au syndrome de Bartter néonatal. Il reste à déterminer quel défaut est en cause dans les autres formes de ce syndrome; on peut supposer qu'il porte sur un autre canal ionique.

[1. Simon DB, *et al. Nature Genet* 1996; 13: 183-8.]

