

■■■■ **Syndrome de Peutz-Jeghers: un autre regard sur les sérine-thréonine kinases.** Parmi les maladies prédisposant à des cancers, certaines sont la conséquence de l'activation de la fonction kinase d'un gène: *RET* pour les MEN2 (*multiple endocrine neoplasia* de type 2) [1], *MET* pour le cancer papillaire rénal familial [2], *CDK4* pour le mélanome familial (*m/s n° 2, vol. 12, p. 225*), entre autres. Mais on ignorait jusqu'alors que la disparition d'une activité kinase puisse avoir les mêmes conséquences. Cela semble pourtant le cas dans le syndrome de Peutz-Jeghers (PJS). Cette maladie, transmise en dominance, se caractérise par la présence de taches pigmentées cutanéomuqueuses, l'apparition de polypes gastro-intestinaux de nature hamartomateuse (*m/s n° 8-9, vol. 13, p. 1078*), plus une prédisposition à développer précocement divers types de cancer. Initialement, l'étude génomique des cellules hamartomateuses de plusieurs polypes d'un même malade avait montré une perte d'hétérozygotie (ce qui évoquait le rôle d'un gène suppresseur de tumeurs) et avait permis de localiser la délétion sur le bras court du chromosome 19 [3] grâce à l'hybridation génomique comparative (CGH), belle réussite d'une technique capable de déceler de petites modifications quantitatives de l'ADN [4], et qui a certainement un bel avenir devant elle. Le locus fut confirmé par analyse de ségrégation dans la plupart des familles étudiées [5]. Parmi les transcrits détectés par sélection d'ADNc dans la région candidate se trouvait un gène déjà identifié mais qui n'avait pas encore été localisé: *LKB1*. Ce gène fait partie d'une famille de gènes codant pour une activité sérine/thréonine kinase et, de ce fait, il vient d'être rebaptisé *STK11* [6]. Il est exprimé dans de nombreux tissus mais il est intéressant de noter qu'un gène murin avec une identité de séquence de 88% est exprimé préférentiellement aux sites d'implantation de l'embryon, et qu'un gène analogue existe chez le xénope: *XEEK1* (*xenopus egg and embryo kinase*). Ce dernier, comme son nom l'indique, ne s'exprime que dans les ovocytes et les premières phases du développement embryonnaire; après la gastrulation,

l'ARNm s'estompe et disparaît. Sur les douze familles étudiées, des mutations devant entraîner une altération de la fonction kinase furent retrouvées onze fois [7]. Les recherches doivent être poursuivies pour confirmer (ou infirmer) l'absence d'hétérogénéité génétique, car il est fort possible qu'une mutation, présente dans la douzième famille, n'ait pu être détectée pour des raisons techniques. D'ores et déjà, on peut considérer que le syndrome de Peutz-Jeghers est dû à une mutation du gène *STK11* abolissant l'activité kinase de la protéine pour laquelle il code.

- [1. Thomas G. *Med Sci* 1995; 11: 336-48.]
- [2. Lacombe D. *Med Sci* 1996; 12: 825-30.]
- [3. Hemminki A, et al. *Nat Genet* 1997; 15: 87-90.]
- [4. Kallioniemi A, et al. *Science* 1992; 258: 818-21.]
- [5. Amos CI, et al. *Cancer Res* 1997; 57: 3653-6.]
- [6. Jenne DE, et al. *Nat Genet* 1998; 18: 38-42.]
- [7. Hemminki A, et al. *Nature* 1998; 39: 184-7.]

■■■■ **Polypose juvénile associée à des mutations du gène *PTEN*.** La polypose juvénile (OMIM 174900) est une maladie à transmission autosomique dominante, caractérisée par le développement de polypes hamartomateux le long du tube digestif, désorganisant la structure musculaire lisse, mais conservant les cellules épithéliales normales. Elle est associée à un risque accru de cancer (tube digestif, pancréas). Il existe trois maladies au cours desquelles des polypes juvéniles sont inconstamment trouvés, les maladies de Cowden, de Lhermitte-Duclos et de Bannayan-Zonana. Ces trois maladies, qui se manifestent par des anomalies morphologiques spécifiques et le développement de tumeurs (sein, thyroïde et/ou peau selon le cas), résultent de mutations constitutionnelles du même gène codant pour une tyrosine-phosphatase, *PTEN* (*phosphatase and tensin homolog*) (*m/s n° 6-7, vol. 13, p. 878; n° 8-9, vol. 13, p. 1078*) [1, 2]. Des

mutations somatiques et/ou des pertes d'allèles sur le segment chromosomique 10q22-q23 ont été trouvées dans les tumeurs des mêmes organes, apparues de manière sporadique. Aucune de ces maladies n'est, en revanche, associée à un risque accru de cancer colorectal; dans ce dernier, on ne trouve pas non plus de mutation somatique sur le gène *PTEN*. Un criblage des 9 exons du gène *PTEN* a été réalisé sur une série de 14 patients ayant initialement consulté pour rectorragies, chez lesquels un examen endoscopique avait révélé une polypose juvénile isolée; l'analyse histologique indiquait pour 7 d'entre eux leur nature juvénile stricte, pour les 7 autres une composante mixte juvénile et adénomateuse. Six des 7 derniers patients avaient une histoire familiale de cancer colique. Trois mutations délétères, dont une *de novo*, ont été identifiées parmi les seuls patients porteurs d'une polypose juvénile stricte, faisant de la polypose juvénile un nouveau variant d'expression du gène *PTEN* [3], et de la polypose héréditaire mixte, dont les lésions comportent de multiples zones de dysplasie, une maladie distincte, comme l'indique la localisation du gène responsable sur le chromosome 6 [4]. Dans la polypose juvénile, les mutations ne sont pas différentes quant au type et à la localisation de celles associées aux maladies de Cowden, de Lhermitte-Duclos et de Bannayan-Zonana, et le nombre de mutations identifiées dans ces différentes maladies est trop faible pour rechercher une relation phénotype-génotype, si bien qu'il paraît actuellement raisonnable de proposer une surveillance médicale identique à tous les patients porteurs d'une mutation constitutionnelle sur le gène *PTEN*.

- [1. Liaw D, et al. *Nat Genet* 1997; 16: 64-7.]
- [2. Marsh DJ, et al. *Nat Genet* 1997; 16: 333-4.]
- [3. Olschwang S, et al. *Nat Genet* 1998; 18: 12-4.]
- [4. Thomas HJ, et al. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 770-6.]