

Les gènes modificateurs dans les maladies héréditaires

Josué Feingold

Société Française de Génétique

Président

Jean Générmont, Université Paris-XI, Orsay

Secrétaire général

Michel Werner, CEA Saclay, Gif-sur-Yvette

Trésorière

Cécile Fairhead, Institut Pasteur, Paris

Vice-présidents

Roland Berger, Institut de génétique moléculaire, Paris

Alain Bernheim, Institut Gustave-Roussy, Villejuif

Claude Chevalet, Inra, Centre de recherches de Toulouse

Serge Potier, Université Louis-Pasteur, Strasbourg

Hervé Thiellement, Inra, DGAP, Versailles

Autres membres du bureau

Anne Cambon-Thomsen, Cnrs Toulouse

Lionel Larue, Institut Curie, Orsay

Marc Lipinski, Institut Gustave-Roussy, Villejuif

Louise Telvi, Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, Paris

Prière d'adresser toute correspondance au Secrétariat général de la SFG, Michel Werner, Service de biochimie et de génétique moléculaire, CEA Saclay, bâtiment 142, 91191 Gif-sur-Yvette Cedex, France.

Comité de rédaction

A. Bernheim

M. Bolotin-Fukuhara

M. Fellous

J. Générmont

M.C. Hors-Cayla

R. Motta

A. Nicolas

M. Solignac

S. Sommer

P. Thuriaux

D. de Vienne

Secrétaire

M.L. Prunier

La variabilité phénotypique de nombreuses maladies héréditaires est connue depuis longtemps, tant à l'échelle intrafamiliale qu'à l'échelle interfamiliale. Les gènes délétères proprement dits, alléliques ou non, n'expliquent qu'en partie ce phénomène auquel participent des mécanismes divers [1-5]. Ainsi, dans le cas de la neurofibromatose de type 1 (NF1), maladie dominante autosomique, des sujets appartenant à la même famille, donc porteurs de la même mutation, peuvent présenter les uns une forme bénigne de la maladie, se manifestant sous forme de quelques taches café au lait et de quelques neurofibromes, les autres une forme grave comportant tumeur cérébrale, importante scoliose et retard mental. De même, bien que la drépanocytose, maladie récessive autosomique, soit toujours due à la même mutation du gène de la β -globine, $\beta^6 \text{GLU} \rightarrow \text{VAL}$, elle est très grave en Afrique et bénigne en Inde, ce qu'aucun facteur de milieu ne semble pouvoir expliquer, alors que des gènes modificateurs modulant la gravité de la maladie ont été clairement mis en évidence et, comme on le verra plus loin, partiellement identifiés [6]. L'implication de gènes modificateurs dans la variabilité phénotypique est bien démontrée dans le cas de maladies héréditaires d'animaux de laboratoire, comme par exemple la néoplasie intestinale multiple de la souris, ou MIN (*multiple intestinal neoplasia*), cancer héréditaire dû à une mutation du gène *Apc*, homologue d'un gène humain dont les mutations sont impliquées dans le déterminisme de la polyposose colique multiple, maladie dominante autosomique. L'analyse génétique effectuée chez la souris a montré que le nombre de tumeurs

intestinales était sous la dépendance d'un gène modificateur, *MOM* (*modifier of min*) localisé sur le chromosome 4, qui pourrait être, selon de solides arguments, le gène de structure d'une phospholipase [7, 8].

Quelques mots d'histoire

L'hypothèse d'une relation entre des gènes modificateurs et des maladies héréditaires a été émise dès 1930 par Fisher dans le cadre de sa théorie sur l'évolution de la dominance [9]. Selon lui, la sélection naturelle devait tendre à fixer les mutations ayant pour effet de retarder l'apparition d'une maladie dominante chez les porteurs hétérozygotes de l'allèle délétère. A la limite, la maladie ne se déclarerait plus que chez les homozygotes, l'allèle délétère étant ainsi devenu récessif. Cette théorie, certes très spéculative, pourrait cependant trouver une illustration concrète dans l'observation selon laquelle les mêmes mutations d'un gène sont impliquées dans deux maladies, l'une récessive, la maladie de Stargardt qui touche la macula de la rétine chez l'enfant, et l'autre, dominante à pénétrance incomplète, se traduisant par certaines formes de dégénérescence maculaire du sujet âgé [10]. Il ne s'agit toutefois nullement d'une preuve de la théorie de Fisher.

Plus importante est la contribution de Haldane [11]. Dans une publication datant de 1941, lui aussi s'intéresse à l'âge du début de la maladie, considérant que sa variabilité peut résulter soit de l'intervention de facteurs du milieu, soit de l'existence d'allèles délétères différents, soit encore de l'action de gènes dont les différents allèles ne sont pas à l'origine de la

maladie, mais peuvent modifier l'âge de son apparition. Si l'on raisonne sur le phénotype plutôt que sur l'âge de début de la maladie, les caractères énoncés pour les gènes de la dernière catégorie définissent parfaitement les gènes modificateurs. Remarquons que cette définition n'exclut pas qu'un gène dont un allèle détermine une maladie récessive puisse, lorsque ce dernier se trouve à l'état hétérozygote, être modificateur d'une maladie due à des mutations d'un autre gène.

Pénétrance et expressivité

On utilise classiquement deux indices pour caractériser la variabilité phénotypique : la pénétrance et l'expressivité.

Étant donné un génotype délétère, la *pénétrance* est la probabilité de présenter le phénotype pathologique pour un sujet possédant ce génotype. Dans le cas d'une maladie congénitale, la pénétrance peut être estimée à la naissance. En revanche, pour une maladie à déclaration plus tardive, on doit définir une pénétrance à chaque âge puisqu'elle s'accroît avec l'âge jusqu'à une valeur limite qui est la pénétrance finale. Celle-ci est égale à 1 si la maladie atteint tous les sujets, mais à des âges variables : c'est le cas de la maladie de Huntington. La pénétrance est inférieure à 1 si certains sujets ne sont jamais atteints, quel que soit l'âge auquel ils parviennent : elle est par exemple de 0,8 environ pour les cancers héréditaires du sein.

L'*expressivité* est variable si les sujets atteints ne présentent pas tous le même phénotype. La pénétrance incomplète apparaît donc comme un cas extrême de cette situation : bien que porteurs du génotype délétère, certains sujets sont de phénotype normal. On peut utiliser divers types de variables pour caractériser l'expressivité, comme le montre l'exemple de la mucoviscidose, ou fibrose kystique, maladie récessive autosomique due à des mutations du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Si l'on s'intéresse à l'alternative présence ou absence d'ileus méconial (occlusion intestinale due au méconium) à la naissance, on utilise une

variable qualitative discrète à deux états possibles. On peut aussi mesurer l'insuffisance respiratoire par le VEMS (volume expiratoire maximum par seconde) qui est une variable quantitative continue.

Les méthodes de détection et d'étude des gènes modificateurs diffèrent selon les localisations chromosomiques des locus impliqués. Nous distinguerons donc trois situations, selon que le modificateur est un allèle (homoallèle ou hétéroallèle) du gène délétère, un non-allèle très fortement lié au gène délétère avec lequel il peut former un haplotype particulier ou encore un non-allèle distant ou indépendant du gène délétère.

Modificateur allèle du gène délétère

La mise en évidence d'un tel modificateur peut se faire soit à l'aide de méthodes très proches de celles de la génétique formelle classique, soit par une caractérisation moléculaire directe.

Effet du gène reçu du parent sain, dans le cas d'une maladie dominante

Nous présentons ici des situations dans lesquelles des germains (frères ou sœurs) atteints présentent des phénotypes différents s'ils ont reçu du parent sain, au locus impliqué dans la maladie, des allèles non délétères différents (*figure 1*). Bien que les données ne permettent pas de le savoir avec certitude, les effets mis ici en évidence sont vraisemblablement ceux d'hétéroallèles agissant en position trans.

• **L'onycho-arthro-dysplasie** (*nail patella syndrome*) est une maladie dominante autosomique touchant principalement les rotules et les ongles, dont le gène a été récemment identifié [12]. Deux indices quantitatifs ont été utilisés pour caractériser respectivement l'atteinte de la rotule et celle des ongles. Entre deux germains atteints, on constate pour chaque indice l'existence d'un coefficient de corrélation significativement différent de zéro et non significativement différent de 0,5, alors qu'entre parent et enfant, tous deux atteints, il n'y a pas de corrélation significative. Ceci s'explique

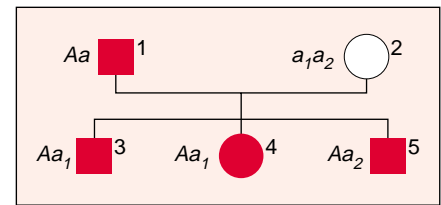


Figure 1. **Gènes allèles du gène délétère, modificateurs du phénotype dans une maladie dominante autosomique.** A est le gène délétère, α , α_1 et α_2 , des variants du gène normal. Les sujets 3 et 4 ont le même phénotype pathologique, tandis que le sujet 5, bien qu'également malade porte un allèle normal différent et n'a pas le même phénotype que ses deux germains.

bien par l'existence d'allèles non délétères modificateurs [13]. Les variants non délétères n'ont pas été caractérisés.

• **La rétinite pigmentaire RP11** est une maladie dominante à pénétrance incomplète due à un gène localisé sur le chromosome 19. Bien que ce gène ne soit pas identifié, l'étude de la ségrégation de marqueurs génétiques permet d'identifier les porteurs sains de l'allèle délétère, ainsi que de reconnaître, parmi les paires de germains porteurs, ceux dont les deux membres ont reçu du parent sain le même allèle ou des allèles différents. Sur 10 paires de germains présentant tous deux le même phénotype, tous appartenait à la première catégorie, alors que sur les 13 paires phénotypiquement discordantes, 10 appartenait à la seconde catégorie. Ce résultat s'explique bien par l'existence d'allèles non délétères modulant le phénotype [14].

• **La protoporphyrie érythropoïétique** est due à un déficit en ferriochélatase (FC), enzyme qui intervient dans le métabolisme de l'hème. Elle est généralement transmise selon le mode dominant autosomique avec pénétrance incomplète. Les manifestations cliniques de la maladie apparaissent chez les hétérozygotes pour l'allèle délétère lui-même et un allèle diminuant la synthèse de la FC, alors que les hétérozygotes pour l'allèle délétère et un allèle permettant une synthèse normale de FC sont phénotypiquement sains [15].

Détection par analyse moléculaire d'hétéroallèles du gène délétère agissant en position cis ou trans

• **L'elliptocytose héréditaire (HE)** est une anomalie dominante autosomique de la forme du globule rouge. Elle est hétérogène sur le plan génétique. Une de ses formes est due à la mutation α^{HE} du gène de l' α -spectrine, l'une des protéines du cytosquelette érythrocytaire. L'expressivité de cette forme est très variable, ce qui s'explique par l'existence d'une autre mutation, α^{LELY} (*low expression Lyon*), hétéroallélique de la première. Si les deux mutations sont en position trans, la maladie est grave, du fait d'un déficit en α -spectrine normale. La maladie est en revanche bénigne chez le double hétérozygote cis, dont c'est au contraire la synthèse d' α -spectrine anormale qui est diminuée. Voir [16] pour une description plus complète de ces faits.

• **Les maladies héréditaires à prions** sont dues à une mutation du gène prion et se transmettent selon le mode dominant autosomique. La mutation 178 acide aspartique \rightarrow asparagine peut être à l'origine soit de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, soit d'une insomnie fatale familiale selon que le codon 129 en position cis code respectivement la valine ou la méthionine.

• **La maladie de Gaucher** est due à une mutation du gène de la β -glucosidase acide. Plus précisément, la mutation 6433C* détermine à l'état homozygote l'une ou l'autre de trois formes, aiguë, subaiguë et viscérale grave. La seconde, et elle seule, est causée par la présence simultanée d'une autre mutation à un autre site d'un des deux exemplaires du gène délétère [18].

• **La mucoviscidose** est une maladie récessive déterminée par diverses mutations délétères du gène *CFTR*. Des polymorphismes, lorsqu'ils sont associés à certaines mutations, peuvent modifier le phénotype de cette maladie [19, 20]. C'est ainsi que les sujets hétérozygotes composites $\Delta F508/R117H$ ont différentes gravités de la maladie qui dépendent dans une large mesure du variant du polymorphisme T_n (n est le nombre de thymidine) situé dans l'intron 8 du

gène *CFTR*. Quand la mutation *R117H* est associée au variant T_5 en position cis les sujets $\Delta F508/R117H$ ont une mucoviscidose classique mais sans insuffisance pancréatique. Lorsque la mutation *R117H* est associée au variant T_7 , trois phénotypes sont possibles : une mucoviscidose sans insuffisance pancréatique, une absence des canaux déférents, un phénotype normal. Rappelons que le variant T_5 est associé à une perte fréquente de l'exon 9 du gène *CFTR* et qu'il peut s'avérer délétère indépendamment de la présence de toute autre mutation en cis. Il a été par ailleurs montré que d'autres variations pouvaient avoir un rôle modulateur sur le phénotype, notamment un microsatellite $(TG)_m$, situé lui aussi dans l'intron 8, et la mutation 470 méthionine \rightarrow valine.

• **La drépanocytose** est une maladie récessive, mais l'association du gène muté β_s avec une deuxième mutation en cis est à l'origine de formes dominantes. C'est le cas des hémoglobines S. Antilles et S. Oman [21, 22]. On ne peut toutefois pas exclure que la deuxième mutation soit à elle seule délétère.

Modificateur non allèle du gène délétère

Modificateur fortement lié au gène délétère

Cette situation est mise en évidence par l'étude moléculaire de l'haplotype (segment chromosomique suffisamment court pour que les recombinaisons y soient très rares) associé au gène délétère. Elle doit en particulier être suspectée quand on observe chez des sujets porteurs de la même mutation une grande hétérogénéité phénotypique interfamiliale contrastant avec une forte ressemblance intrafamiliale. Les méthodes de la génétique formelle ne permettent pas de distinguer cette situation de celle d'un modificateur hétéroallélique agissant en cis.

• **La drépanocytose**, bien que due à la même mutation, n'a pas la même gravité en Afrique et en Inde. Il existe en effet dans ce dernier pays des

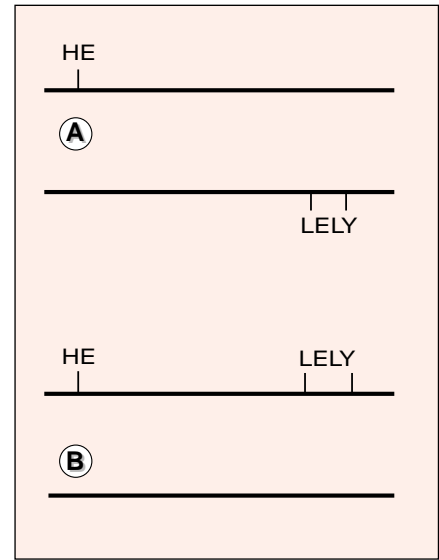


Figure 2. **Les situations en trans ou en cis d'une mutation α^{HE} et du déterminant α^{LELY} .** Chaque trait représente un allèle α -spectrine (dans la direction 5' \rightarrow 3'). **A.** Situation en trans : l'allèle α^{LELY} , d'expression faible, augmente l'expression de l'allèle α^{HE} . **B.** Situation en cis : le déterminant α^{LELY} atténue l'expression de la mutation α^{HE} , maintenant située sur le même allèle (m/s n° 4, vol. II).

formes bénignes compatibles avec une survie normale, alors qu'en Afrique la maladie est grave, son évolution présentant toutefois une certaine variabilité. Ces différences sont pour une part dues à des facteurs régulateurs polymorphes, situés non loin du gène de la β -globine, qui jouent un rôle dans l'expression des gènes foetaux : en Inde, un taux élevé d'hémoglobine F a un effet favorable sur l'évolution de la maladie [6].

• **L'amyotrophie spinale infantile**, transmise sur le mode récessif autosomique, se présente sous trois formes, toutes dues à la non-expression du gène *SMNt* (*survival motor neuron* télomérique). Bien que les bases moléculaires de cette variabilité ne soient que partiellement élucidées, on a mis en évidence une relation entre l'expression clinique de la maladie et la concentration de la protéine SMNc codée par le gène *SMN* centromérique, étroitement lié au gène télomérique qui est absent ou muté chez les malades [23]. Le gène

centromérique peut donc être considéré comme un modificateur de la mutation délétère du gène télomérique. D'autres gènes de la même région chromosomique ont peut-être aussi une action modulatrice.

Modificateurs distants du gène délétère

Les méthodes mises en œuvre pour détecter et identifier de tels gènes – non pathologiques et dont le polymorphisme n'a qu'un petit effet sur le phénotype – sont proches de celles qui sont utilisées en épidémiologie génétique pour l'analyse des maladies multifactorielles.

- On peut ainsi chercher à repérer des **gènes candidats**. Un gène candidat est un gène dont la fonction, connue, est supposée interagir avec celle du gène majeur impliqué dans la maladie. Cette interaction peut concerner soit le phénotype de la maladie au sens strict, soit l'une ou l'autre des complications qu'elle peut présenter. On peut tenter de détecter un éventuel effet d'un polymorphisme fonctionnel du gène candidat, ou encore l'effet indirect d'un polymorphisme neutre, péri- ou intragénique, qui serait en déséquilibre de liaison avec un variant fonctionnel.

On peut aussi se tourner vers une *région candidate*, c'est-à-dire une région d'un chromosome particulier où l'on soupçonne la présence d'un gène modificateur. Ce sont le plus souvent les données acquises sur des modèles animaux de la maladie qui suggèrent l'existence d'une telle région.

- On peut enfin effectuer une **approche globale**, à l'échelle du génome dans son ensemble, en utilisant les nombreux marqueurs de l'ADN dont on peut disposer.

Ces méthodes mettent toutes trois en jeu l'utilisation de tests statistiques. Les tests paramétriques ne s'appliquent qu'à quelques situations particulières, par exemple la recherche d'une liaison génétique entre un gène candidat et une composante particulière, à déterminisme mendélien simple, d'une maladie. Le plus souvent toutefois, la variabilité phénotypique n'est pas transmise selon des lois simples et il est indispensable de recourir à des

tests non paramétriques. Les deux méthodes les plus utilisées sont les techniques visant à révéler des associations et les études comparatives de paires de germains présentant la même forme ou des formes différentes de la maladie [5]. Nous présentons ci-dessous trois exemples illustrant ce type de problématique.

- **Les cardiomyopathies hypertrophiques familiales (CHF)** sont des maladies dominantes autosomiques, très hétérogènes sur le plan génétique, les mutations d'au moins six gènes y étant impliquées. Or on sait que l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ACE) joue un rôle dans l'hypertrophie du muscle cardiaque chez le sujet sain. Le gène de l'ACE apparaît donc comme un candidat plausible en tant que modificateur des CHF. De fait, il a été démontré qu'un polymorphisme insertion/délétion (I/D) de ce gène était associé à une modulation de l'hypertrophie dans les CHF dues à une mutation de la chaîne lourde de la β -myosine (β -MHC). Plus précisément, dans le cas de CHF dues à une mutation du codon 403 du gène β -MHC, l'hypertrophie du septum interventriculaire est significativement plus importante chez les sujets D/D que chez les sujets I/D ou I/I, ces derniers ayant l'hypertrophie la moins importante [24].

- **La drépanocytose** a, comme nous l'avons déjà vu, une expressivité très variable, dépendant en particulier de variations de l'haplotype associé au complexe des gènes β , sur le chromosome 11. D'autres mutations interviennent dans sa modulation, en particulier celles du chromosome 16 qui sont responsables d' α -thalassémies de type 1 ou 2 (présence de deux ou trois

gènes d' α -globine au lieu de quatre dans la garniture chromosomique diploïde). En effet la fréquence des α -thalassémies parmi les sujets drépanocytaires qui n'ont pas présenté d'accident cérébral est de 28 %, alors qu'elle n'est que de 20,5 % parmi ceux qui en ont présenté un. Être atteint d' α -thalassémie semble donc diminuer le risque d'accident cérébral chez les drépanocytaires [25]. Une région du chromosome 6 aurait, elle aussi, un effet modulateur [26].

- **La mucoviscidose humaine** peut être étudiée par comparaison avec des souris déficientes pour le gène *CFTR*. Chez celles-ci, la gravité de l'obstruction intestinale varie d'une lignée à l'autre. L'analyse de divers croisements a montré que la région centromérique du chromosome 7 devait contenir au moins un gène modulant la gravité de l'obstruction [27]. Or cette région a pour homologue dans le génome humain la bande q13 du chromosome 19. C'est donc une région candidate à la présence d'au moins un gène modificateur d'un des symptômes de la mucoviscidose humaine, l'ileus méconial. La confirmation en est venue d'une étude portant sur 114 paires de germains atteints. Différents haplotypes de la région 19q13 ont été identifiés à l'aide de deux marqueurs génétiques. Les répartitions des haplotypes sont très différentes selon que les paires sont concordantes ou discordantes pour l'alternative présence/absence d'ileus (*Tableau I*). Le groupe des paires concordantes pour l'absence d'ileus est le seul pour lequel la répartition soit relativement proche de la répartition attendue en l'absence d'association, soit 1/4, 1/2

Tableau I

GÈNES MODIFICATEURS DE LA MUCOVISCIDOSE DANS LA RÉGION CHROMOSOMIQUE 19Q13: ÉTUDE DE PAIRES DE GERMAINS

IM chez les germains	Haplotypes en commun		
	2	1	0
-/-	19	46	11
+/-	1	9	9
+/+	3	1	0

Le caractère étudié est l'ileus méconial (IM). L'absence ou la survenue d'un IM est indiquée par + ou -. On peut noter que la répartition des haplotypes est très différente entre les paires (+/+) et les paires (+/-). La répartition des haplotypes des paires (-/-) est proche des proportions 1/4, 1/2 et 1/4.

et 1/4 respectivement, pour deux haplotypes en commun, un seul et aucun [28]. Il reste maintenant à identifier le (ou les) gène(s) modificateur(s) présent(s) dans cette région, dans laquelle n'a été décelé aucun facteur modulant le VEMS.

Conclusion

La recherche de gènes modificateurs est difficile, mais d'un grand intérêt. Leur connaissance devrait en effet permettre de mieux comprendre, pour chacune des maladies concernées, la relation génotype → phénotype et la physiopathologie, ce qui peut contribuer, à long terme, à la découverte de nouveaux traitements. L'identification de gènes de plus en plus nombreux et une meilleure connaissance de leur fonction doit faciliter cette recherche, pour laquelle la stratégie des gènes candidats semble particulièrement prometteuse, associée aux possibilités d'exploration du génome, aux modèles animaux et à l'exploitation de leurs synténies avec l'homme ■

RÉFÉRENCES

- Romeo G, McKusick VA. Phenotypic diversity, allelic series and modifier genes. *Nat Genet* 1994; 7: 451-3.
- Estivill X. Complexity in a monogenic disease. *Nat Genet* 1996; 12: 348-50.
- Summers KM. Relationship between genotype and phenotype in monogenic diseases: relevance to polygenic diseases. *Hum Mut* 1996; 7: 283-93.
- Wolf U. Identical mutations and phenotypic variation. *Hum Genet* 1997; 100: 305-21.
- Houlston RS, Tomlinson IPM. Modifier genes in humans: strategies for identification. *Eur J Hum Genet* 1998; 6: 80-8.
- Labie D, Elion J. Modulation polygénique des maladies monogéniques: l'exemple de la drépanocytose. *Med Sci* 1996; 12: 341-9.
- Dietrich WF, Lander ES, Smith JS, et al. Genetic identification of Mom-1, a major modifier locus affecting Min-induced intestinal neoplasia in the mouse. *Cell* 1993; 75: 631-9.
- Cormier RT, Hong KH, Halberg RB, et al. Secretory phospholipase Pla2g2a confers resistance to intestinal tumor genesis. *Nat Genet* 1997; 17: 88-91.
- Fisher RA. The evolution of dominance in certain polymorphic species. *Am Nat* 1930; 64: 385-406.
- Souied EH, Ducrocq D, Gerger S, et al. Age-related degeneration in grand parents of patients with Stargardt disease: genetic study. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 173-8.
- Haldane JBS. The relative importance of principal and modifying genes in determining some human diseases. *J Genet* 1941; 41: 149-57.
- Renwick JH. Nail-patella syndrome: evidence for modification by alleles at the main locus. *Ann Hum Genet* 1956; 21: 159-69.
- Dreyer SD, Zhou G, Baldini A, et al. Mutation in LMX1B cause abnormal skeletal patterning and renal dysplasia. *Nat Genet* 1998; 19: 47-50.
- McGee TL, Devoto M, Ott J, et al. Evidence that the penetrance of mutations at the RP11 locus causing dominant retinitis pigmentosa is influenced by a gene linked to the homologous RPM allele. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 1059-66.
- Gouya L, Deybach JC, Lamoril J, et al. Modulation of the phenotype in dominant erythropoietic protoporphyria by a low expression of the normal ferrochelatase allele. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 292-9.
- Delaunay J, Wilmotte R, Alloisio N, Marchal J. L'allèle α^{lely} , un allèle tranquille mais dangereux du gène α -spectrine érythroïde. *Med Sci* 1995; 11: 752-4.
- Goldfarb LG, Petersen RB, Tabaton M, et al. Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: disease phenotype determined by a DNA polymorphism. *Science* 1992; 258: 806-8.
- Laham T, Grabowski GA, Bimal DM, et al. Complex allele of the acid β -glucosidase gene in Gaucher disease. *Am J Hum Genet* 1990; 47: 79-86.
- Kiesewetter S, Macek M, Davis C, et al. A mutation in CFTR produces different phenotypes depending on chromosomal background. *Nat Genet* 1993; 5: 274-8.
- Cuppens H, Lin W, Jaspers M, et al. Polyvariant mutant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator genes. *J Clin Invest* 1998; 101: 4787-96.
- Monplaisir N, Merault G, Poyart C, et al. Haemoglobin S Antilles: a variant with lower solubility than haemoglobin S and producing sickle cell diseases heterozygotes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 9363-7.
- Langdown JV, Williamson D, Knight CB, et al. A new doubly substituted sickling haemoglobin: HBS-Oman. *Br J Haematol* 1989; 71: 443-4.
- Lefebvre S, Burglen L, Munnich A, Melki J. The role of the SMN gene in proximal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1531-6.
- Tesson F, Dufour C, Johanna C, et al. The influence of angiotensin I converting enzyme genotype in familial hypertrophic cardiomyopathy varies with the disease gene mutation. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 831-8.
- Aams RN, Kutlar A, McKie V, et al. Alpha thalassemia and stroke risk in sickle cell anemia. *Am J Hematol* 1994; 45: 279-82.
- Craig JE, Rochette J, Fisher CA, et al. Dissecting the loci controlling fetal haemoglobin production on chromosome 11p and 6q by the regressive approach. *Nat Genet* 1996; 12: 58-64.
- Rozmahel R, Wilschanski M, Matin A, et al. Modulation of disease severity in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator deficient mice by a secondary factor. *Nat Genet* 1996; 12: 280-7.
- Zielenski M, Corey D, Markiewicz I, et al. Mapping of cystic fibrosis modifier (CFM) loci in the human genome. *Am J Hum Genet* 1998; 63: A54.

Josué Feingold

Laboratoire de recherche d'épidémiologie génétique, Université Paris VII, 2, place Jussieu, 75251 Paris Cedex 05, France et Inserm U. 393, Hôpital Necker-Enfants Malades, 161, rue de Sévres, 75743 Paris Cedex 15, France.

Summary

Modifying genes in hereditary diseases

Many hereditary diseases are phenotypically variable. The phenotype can be more or less severe between families and within families. Three main factors can cause this phenotypic variability: allelic and non allelic heterogeneity, modifying genes, environmental differences. Modifying genes which, while not causing the disease may be related to its severity. The modifying genes can concern a qualitative feature of the disease, *i.e.* different subsets of organs can be affected, or a quantitative one, a different age of onset can be noted. Three groups of modifier genes can be considered: (1) Allelic or heteroallelic variants of the deleterious gene. (2) Genes very closely linked to the deleterious allele (chromosomal background). (3) non allelic genes. Strategies for the identification of modifying genes are similar to those used in genetic epidemiology. Two methods are used, association studies and affected sibling pairs analysis. In both cases the candidate gene approach is privileged. Understanding the pathogenesis of a disease and/or animal models may provide clues to likely candidate genes.

TIRÉS À PART

J. Feingold.