

■■■■ **Les Chérubins et les Séraphins...** Parmi les anomalies osseuses de la face, la maladie kystique multiloculaire familiale de la mâchoire se caractérise par un gonflement du visage, d'où le nom de chérubinisme qui lui a aussi été donné, bien que l'aspect inesthétique de la face ne soit guère évocateur de ces angelots si souvent représentés par les peintres. Cette maladie est provoquée par une destruction osseuse du maxillaire et de la mandibule avec formation de kystes où prolifère un tissu fibreux contenant des cellules géantes multinucléées. La déformation s'atténue après la puberté mais les anomalies radiologiques peuvent être décelées jusqu'à un âge avancé. Elle se différencie de la maladie de Caffey (ou hyperostose corticale), car cette dernière n'est pas strictement limitée aux maxillaires mais peut toucher les os longs (radius et tibia en particulier). Ces deux maladies génétiques de transmission autosomique dominante sont rares mais, tandis qu'on ignore jusqu'au locus de la maladie de Caffey, on a pu localiser celui du chérubinisme en 4p16 [1, 2] et tout récemment un gène vient d'être impliqué. Il code pour la protéine SH3BP2, déjà connue comme protéine adaptatrice, se liant à c-Abl par son domaine de liaison SH3 [3]. Elle comporte en outre un domaine analogue à la pleckstrine dans la région amino-terminale [4], et un domaine SH2 dans la région carboxy-terminale. Quinze familles ont été étudiées. Dans 12 d'entre elles, on retrouve dans l'exon 9 des mutations (au nombre de 7) qui doivent affecter 3 acides aminés localisés dans une petite séquence entre les domaines SH2 et SH3. Cependant, dans 3 familles, aucune mutation n'a été observée dans la région codante de SH3BP2. Ceci laisse supposer une possible hétérogénéité génétique du chérubinisme. Le gène SH3BP2 se situe dans une région souvent délétée dans le syndrome de Wolf-Hirschhorn (qui ne comporte aucune anomalie des maxillaires). Il ne doit donc pas s'agir d'une perte mais plutôt d'un gain de fonction ou d'un effet dominant négatif. Les voies de signali-

sation de SH3BP2 pourraient concerner le contrôle de l'activité des ostéoclastes et des ostéoblastes intervenant durant le développement des dents, depuis leur formation embryonnaire jusqu'à l'éruption des dents définitives, les signaux étant limités aux régions maxillaires et transmis à travers la matrice extracellulaire.

- [1. Mangin J, *et al. Am J Hum Genet* 1999; 65: 151-7.]
- [2. Tiziani V, *et al. Am J Hum Genet* 1999; 65: 158-66.]
- [3. Vekiu Y, *et al. Nat Genet* 2001; 28: 125-6.]
- [4. Boivin P, Lecomte M. *Med Sci* 1997; 13: 639-46.]

■■■■ **Hémochromatose: et maintenant la ferroportine.** Si, dans la grande majorité des cas, l'hémochromatose dite primitive est due à des mutations du gène HFE1 qui code pour une protéine apparentée aux protéines HLA de classe I (*m/s 1998, n° 12, p. 1387*), on sait maintenant qu'il existe en fait une grande hétérogénéité de la maladie. Ainsi, des mutations de TRF2, gène localisé en 7q22 et codant pour un deuxième récepteur de la transferrine, ont été retrouvées chez quelques familles, et certaines formes juvéniles relèvent d'un gène HFE2 localisé sur le chromosome 1 (*m/s 2000, n° 10, p. 1118*). Mais la liste des gènes impliqués ne semblait pas close. Et, en effet, deux équipes différentes [1, 2] viennent d'identifier des mutations du gène codant pour la ferroportine/IREG1 dans deux familles atteintes d'une forme un peu particulière d'hémochromatose puisque sa transmission est de nature autosomique dominante, et non pas récessive comme

c'est habituellement le cas. La ferroportine est une protéine transmembranaire qui assure le transport du fer à travers la membrane basolatérale des entérocytes, c'est-à-dire vers le sang, où il se fixe sur la transferrine (*m/s 2000, n° 6/7, p. 833*). On la trouve aussi sur la membrane des macrophages où elle joue probablement un rôle dans le relargage des stocks de fer. Les deux mutations, N144H identifiée par Njajou *et al.* [1] et A77D par Montosi *et al.* [2], touchent chacune un résidu très conservé localisé probablement dans un domaine transmembranaire. On ne sait pas quelles en sont les conséquences fonctionnelles. Njajou *et al.* [1], sans en apporter de preuve, suggèrent un gain de fonction qui serait responsable d'une augmentation de l'absorption intestinale de fer, conduisant à la surcharge en fer caractéristique de l'hémochromatose. Montosi *et al.* [2] évoquent plutôt, au vu de résultats fonctionnels préliminaires, une perte de fonction de la protéine. Les auteurs proposent que l'haploinsuffisance en ferroportine provoque, dans un premier temps, un défaut de recyclage du fer, responsable d'une diminution de la quantité de fer disponible pour l'érythropoïèse. Ce défaut serait compensé, dans un second temps, par une augmentation de l'absorption intestinale du fer qui serait alors responsable de la surcharge. Cette hypothèse semble renforcée par l'observation, chez certains patients, d'anémie précédant une augmentation importante des taux de ferritine, témoin de la surcharge en fer des macrophages, tandis que l'élévation de la saturation en fer de la transferrine est plus modeste. Quoi qu'il en soit, gain ou perte de fonction, l'étude du gène codant pour la ferroportine devra certainement faire partie du diagnostic génétique de l'hémochromatose. En attendant le prochain gène...

- [1. Njajou OT, *et al. Nat Genet* 2001; 28: 213-4.]
- [2. Montosi G, *et al. J Clin Invest* 2001; 108: 619-23.]

■■■ Polypose colique juvénile : vers une classification moléculaire ?

Le syndrome de polypose colique juvénile (JPS), de transmission autosomale dominante, doit sa gravité au risque élevé d'émergence d'un cancer gastro-intestinal. Le cadre nosologique est un peu flou car des hamartomes\* coliques existent aussi dans le syndrome de Cowden mais, dans ce cas, ils sont disséminés dans de multiples organes, sans localisation colique préférentielle. Tout l'intérêt des études génétiques actuelles est de distinguer ces entités sur le plan moléculaire. Ainsi, on peut aujourd'hui clairement distinguer le syndrome de Cowden, caractérisé par des mutations germinales du gène *PTEN*, de la JPS qui, elle, s'associe à des mutations des gènes codant pour les intermédiaires sur la voie du TGF- $\beta$ . Il y a 3 ans, *MADH4* (*mother against decapentaplegic*- ou *SMAD4*) était incriminé, et aujourd'hui c'est le gène *BMPRIA*, codant pour le récepteur BMP (*bone morphogenic protein*) de type I, intervenant en amont de *SMAD4* [1]. C'est l'analyse du génome de 5 familles atteintes de JPS, pour lesquelles aucune atteinte des gènes *SMAD4* ou *PTEN* n'avait été identifiée, qui a permis à Howe de localiser le nouveau gène dans la région 10q22-23 (comme *PTEN*). Il s'agit du gène *BMPRIA*, et tous les membres atteints d'une même famille avaient des mutations de ce gène, ou des délétions de 1 ou 4pb, entraînant la production d'une protéine tronquée inactive. Le TGF- $\beta$  est classiquement une cytokine essentielle à la croissance des cellules épithéliales coliques, et les mutations du récepteur TGF- $\beta$ RII sont associées aux cas sporadiques de cancer colorectal. D'autres membres de la famille TGF, comme BMP, ont peut-être aussi un rôle physiologique dans le développement colique, mais les auteurs n'ont détecté aucune mutation du gène *BMPRIA* dans 22 tumeurs coliques sporadiques.

\* Hamartome colique: tumeur bénigne associant au moins deux éléments histologiques du tractus gastro-intestinal, mais dans une architecture désordonnée.

Comme pour les récepteurs du TGF- $\beta$ , les récepteurs de BMP s'activent en cascade: la liaison du ligand (BMP 2 à 11) à BMPRII entraîne l'activation et la phosphorylation de BMPRI, puis celle des Smad (1,5 et 8) en aval, et leur liaison à Smad4 qui assure la translocation nucléaire (*m/s*, 1999, n° 8/9, p. 1039). Ce schéma n'est toutefois pas unique, la présence de multiples isoformes de ces récepteurs, et leur modulation par des récepteurs accessoires comme l'endogline (*m/s* 2000, n° 8/9, p. 968), laisse prévoir l'implication d'autres gènes encore dans cette pathologie. Il n'est pas inutile de rappeler que les mutations du récepteur TGF- $\beta$ RII sont associées au cancer colorectal, celles du récepteur BMPRII à l'hypertension pulmonaire primitive, et celles de l'endogline et du récepteur TGF- $\beta$ R1 au syndrome de télangiectasie hémorragique. Or, les remaniements tissulaires qui accompagnent toutes ces maladies ont beaucoup de points communs avec celles qui caractérisent les hamartomes de la JPS ou du syndrome de Cowden [2]. Reste à savoir si *PTEN* est une cible en aval de la voie du TGF- $\beta$ /BMP.

[1. Howe N, et al. *Nat Genet* 2001; 28: 184-7.]

[2. Eng C. *Nat Genet* 2001; 28: 105-7.]

■■■ Les méfaits de la vitamine C: formation de dérivés lipidiques génotoxiques. De très nombreux travaux expérimentaux ont permis d'établir la responsabilité du stress oxydant dans plusieurs processus pathologiques comme la cancérogenèse. A partir de ce constat, on en est vite arrivé à proposer l'utilisation des anti-oxydants dans la prévention des cancers. A ce jour, les essais ont donné des résultats décevants, parfois même contradictoires. La vitamine C a un pouvoir anti-oxydant bien établi surtout à l'égard des composés radicalaires oxygénés. Son inefficacité dans la prévention des cancers a été attribuée à différentes raisons parmi lesquelles des propriétés pro-oxydantes qui se mani-

festeraient en présence de métaux de transition. Mais d'autres effets néfastes de la vitamine C sont possibles et restent assez mal connus. Dans un article récent [1], Lee et al. montrent que la vitamine C provoque la décomposition d'hydroperoxydes lipidiques en composés génotoxiques. En effet, la formation d'hydroperoxydes dans la membrane plasmique est provoquée par le stress oxydant et elle est considérée comme un mécanisme important de la toxicité de ce stress. Dans des expériences *in vitro*, la vitamine C s'est révélée capable de décomposer ces peroxydes en composés électrophiles susceptibles de former des adduits mutagènes avec les bases nucléiques. Il s'agirait là d'un effet aggravant la toxicité du stress oxydant. Cela montre bien la complexité et la diversité des actions des antioxydants comme la vitamine C, ce qui pourrait rendre compte de leurs effets décevants *in vivo*. Une meilleure connaissance de ces mécanismes d'action permettrait de développer des molécules dont les fonctions et l'utilisation thérapeutique seraient mieux définies.

[1. Lee, et al. *Science* 2001; 292: 2083-6.]