

■■■ La notion de maladie de Marfan comme entité clinique bien définie doit être entièrement révisée. La découverte du gène *FBNI* en 15q21.1 et de la protéine, la fibrilline, a révélé la grande variabilité des manifestations cliniques dans cette maladie du tissu conjonctif assez fréquente et dont Abraham Lincoln était peut-être atteint [1]. Les mutations du gène *FBNI* ont pour conséquence de multiples modifications quantitatives et qualitatives de la fibrilline se traduisant par une grande variété de signes cliniques, allant de la forme néonatale sévère (nMFS) [2], en passant par la forme classique [3], jusqu'à des atteintes modérées [4] ou isolées : luxation du cristallin [5] ou anévrisme aortique. Dans la forme congénitale, chez deux enfants décédés à trois et cinq mois, la mutation a été localisée dans l'exon 32, dans un domaine EFG-like (*epidermal growth factor*) dans la séquence consensus d'épissage [6]. Dans un cas, il s'agissait d'une substitution A → T à la position -2 du site accepteur et dans l'autre, d'une substitution G → A à la position +1 du site donneur. En immunofluorescence, la diminution de la fibrilline avec fragmentation de fibrilles était notable. Pour expliquer la sévérité de ces formes néonatales où le décès est dû à une décompensation cardiaque, on peut supposer que toutes les fonctions de la fibrilline (interaction avec l'élastine ou d'autres protéines) ne sont pas encore complètement connues. Dans une famille où dix sujets sur deux générations avaient une dilatation de l'aorte ascendante, sans autres signes cliniques de MFS, une mutation dans *FBNI* est mise en évidence [7]. Il s'agit d'une substitution G → A au nucléotide 3372 dans l'exon 27, entraînant une substitution Gly¹²⁷ → Ser dans un des domaines EFG-like de la fibrilline. Or, on peut remarquer que cette glycine est très conservée dans les 44 domaines EGF-like de *FBNI* et dans ceux d'autres protéines. Dans cette famille avec anévrisme aor-

tique, la synthèse de la fibrilline est normale, mais, dans des cultures *in vitro* de fibroblastes provenant d'un patient porteur de la mutation, on observe une diminution du dépôt de fibrilline dans la matrice extracellulaire. Il est donc possible que cette mutation ponctuelle ne retienne ni sur la synthèse, ni sur la sécrétion de la fibrilline, mais que la modification de la structure interviene dans la formation des microfibrilles avec réduction du dépôt dans la matrice extracellulaire. Il est à noter qu'une mutation Gly → Ser située dans la même région d'un domaine EFG-like du gène codant pour le facteur IX provoque une hémophilie B en réduisant à 10 % l'activité coagulante de la protéine [8]. On ignore actuellement la fréquence des anévrismes familiaux liés à une mutation du gène *FBNI*, mais on conçoit l'intérêt de l'étude des mutations pour la compréhension des fonctions de la fibrilline et pour une meilleure connaissance des fibrillinopathies.

- [1. McKusick V. *Nature* 1991 ; 352 : 280.]
- [2. Dietz HC, et al. *Genomics* 1991 ; 9 : 355-61.]
- [3. Dietz HC, et al. *Genomics* 1993 ; 17 : 468-75.]
- [4. Pyeritz RE, Glesby MJ. *JAMA* 1989 ; 262 : 3132.]
- [5. Lonnqvist L, et al. *Genomics* 1994 ; 19 : 573-6.]
- [6. Wang M, et al. *Hum Mol Genet* 1995 ; 4 : 607-13.]
- [7. Francke U, et al. *Am J Hum Genet* 1995 ; 56 : 1287-96.]
- [8. Denton PH, et al. *Blood* 1988 ; 72 : 407-11.]

■■■ Les transporteurs du cuivre nous réservent encore des surprises. Le gène de la maladie de Menkès ayant été découvert sur l'X, en Xq13.3 [1], on s'attendait à découvrir rapidement le gène en cause dans la maladie de Wilson (*m/s n° 3, vol. 9, p. 316*), puisqu'on savait qu'un trouble du métabolis-

me du cuivre était à l'origine de ces deux maladies. Cela ne tarda pas. Elles sont dues, en effet, à des mutations de deux gènes (respectivement, *ATP7A* et *ATP7B*) ayant de grandes similitudes (niveau d'identité de 60 %) et codant pour des protéines appartenant à la famille des ATPases de type P, transporteurs de métaux. Dans cette famille de gènes, on rencontre aussi des gènes de bactéries et de levures codant pour des protéines impliquées dans le transport de métaux lourds [2]. La dégénérescence hépato-lenticulaire décrite par Wilson avait une certaine unicité clinique, bien que le diagnostic précoce de cette maladie récessive autosomique ne fût pas toujours facile. On espérait donc pouvoir recenser rapidement les mutations du gène *ATP7B*. Mais après avoir identifié vingt mutations ponctuelles [3], Thomas et al. [4] en ont encore découvert de nouvelles, dispersées dans les 22 exons d'une région de 80 kb. Des haplotypes, précédemment étudiés dans des familles atteintes de groupes ethniques différents, ont été enrichis d'un marqueur polymorphe supplémentaire. Les corrélations établies entre mutations et haplotypes se trouvent renforcées pour les populations du nord de l'Europe ainsi que pour les populations méditerranéennes, ce qui facilitera la détection des mutations dans de nouvelles familles. En revanche, les mutations découvertes dans des familles d'Islande, de Chine, du Bangladesh ne sont pas corrélées aux mêmes haplotypes. Quant à la relation génotype-phénotype, elle n'est pas encore clairement établie et la fréquence des hétérozygotes composites n'en facilite pas l'étude.

- [1. Chelly J, et al. *Nature Genet* 1993 ; 3 : 14-9.]
- [2. Chelly J. *médecine/sciences* 1994 ; 10 : 325-8.]
- [3. Thomas GR, et al. *Nature Genet* 1995 ; 9 : 210-7.]
- [4. Thomas GR, et al. *Am J Hum Genet* 1995 ; 56 : 1315-9.]