

Maladies génétiques

Un second gène pour la maladie de Rendu-Osler

La maladie de Rendu-Osler-Weber (ORW) est une télangiectasie héréditaire hémorragique due à une dysplasie vasculaire multisystémique qui se caractérise par des épistaxis récidivants, des télangiectasies cutanéomuqueuses, des malformations artérioveineuses cérébrales et hépatiques pouvant entraîner de sévères complications. Transmise en dominance, le diagnostic en est parfois difficile en raison de son pléiotropisme. Cette maladie n'est pas exceptionnelle puisque sa prévalence est estimée à 1 sur 40 000. Les analyses de ségrégation ont montré qu'il existait au moins deux locus. Le premier, *ORW1*, est localisé en 9q3 et le gène muté est celui de l'endogline, une protéine liant le TGFβ (*transforming growth factor β*) (*m/s* n° 2, vol. 10, p. 224) [1], synthétisée de façon prédominante dans les cellules endothéliales [2]. Les mutations répertoriées semblent toutes avoir pour conséquence la production d'une protéine tronquée et la maladie serait donc due à un effet dominant négatif de la fonction protéique. Mais un second locus, sur le chromosome 12, avait été trouvé dans des familles à pénétrance réduite où les malformations artérioveineuses pulmonaires sont plus rares. La maladie de Rendu-Osler avait donc été séparée provisoirement en deux entités : ORW1 et ORW2 [3]. Grâce à une analyse de ségrégation dans plusieurs familles où la maladie migre avec le locus situé en 12q, une équipe anglosaxonne a pu réduire l'intervalle et montrer que le gène en cause dans ORW2 se situait entre les marqueurs *D12S347* et *D12S368* [4]. Dans cette région, un gène déjà localisé, *ALK1* (*activin receptor like kinase 1*), codant

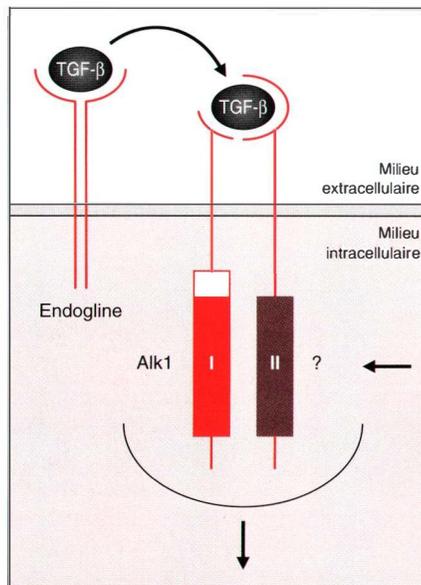


Figure 1. Les intervenants présomptifs dans la maladie de Rendu-Osler. L'endogline est une protéine membranaire des cellules endothéliales transduisant le signal TGFβ. La responsabilité de mutants de l'endogline avec perte (probable) de fonction est connue dans la maladie de Rendu-Osler. Un deuxième récepteur (groupe I) des TGFβ (*Alk 1*) semble impliqué : l'endogline présenterait le ligand TGFβ à un complexe composé du récepteur *Alk1* et d'un second récepteur (type II) encore inconnu.

analogue au récepteur de l'activine, est, comme l'endogline, produite en quantité dans les cellules endothéliales. A partir de cinq familles, et par l'analyse de l'ADNc, trois mutations (une délétion et deux mutations ponctuelles) furent trouvées dans des régions très conservées. Elles devraient entraîner une atteinte de l'intégrité fonctionnelle de la protéine par réduction de son activité kinase (mais on ne dispose pas de méthode *in vitro* permettant de l'évaluer). Comment concevoir les rôles respectifs de l'endogline et d'Alk1 dans le développement de l'endothélium vasculaire ? Le scénario le plus vraisemblable est représenté sur la figure 1 : l'endogline, protéine homodimérique de la membrane de la cellule endothéliale, se lierait au TGFβ comme une bêtaglycane. Elle présenterait le ligand à un complexe formé d'un récepteur de type I, en l'occurrence *Alk1*, et d'un récepteur de type II, encore inconnu. Il se peut donc qu'un récepteur de type II soit impliqué dans une troisième forme (ORW3) de la maladie de Rendu-Osler. On sait que la réponse des cellules endothéliales au TGFβ dépend d'interactions avec la matrice extracellulaire avoisinante par l'intermédiaire des intégrines exprimées à leur surface. Or, celles-ci sont réglées par le TGFβ. Des perturbations dans le fonctionnement de celui-ci pourraient donc gêner les mécanismes de réparation et entraîner des modifications dans le remodelage de l'endothélium vasculaire. Encore faut-il expliquer pourquoi, dans cette maladie, les lésions vasculaires ne sont localisées qu'à certains tissus.

pour un récepteur de surface cellulaire de type I pour la superfamille des TGFβ faisait un excellent candidat [5]. La protéine, une kinase I

■■■ BRÈVES ■■■

1. Sautier JM, Forest N. Les protéines de la morphogénèse osseuse: BMP. *médecine/sciences* 1996; 12: 364-70.
2. McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, *et al.* Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nature Genet* 1994; 8: 345-51.
3. Vincent P, Plauchu H, Hazan J, Faure S, Weisenbach J, Godet J. A third locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 12q. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 945-9.
4. Johnson DW, Berg JN, Baldwin MA, *et al.* Mutations in the activin receptor-like kinase 1 gene in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. *Nature Genet* 1996; 13: 189-95.
5. Kucherlapati R, Craig I, Marynen P. Report and abstracts of the Second International Workshop on Human Chromosome 12 mapping 1994. New Haven, Connecticut, June 20-22, 1994. *Cytogenet Cell Genet* 1994; 67: 246-64.

DIPLÔME D'UNIVERSITÉ DE CHRONOBIOLOGIE**Année Universitaire 1996-1997**

• Un enseignement de **Chronobiologie** est organisé à la Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, sous la direction du Professeur Yvan Touitou. Il a pour but de donner une formation théorique et pratique aux étudiants pour leur permettre l'utilisation des méthodes chronobiologiques. Le diplôme est ouvert aux médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes, internes des hôpitaux, maîtres ès sciences et, sur proposition du directeur d'enseignement, aux candidats intéressés par la **Chronobiologie** ayant tous autres titres et travaux. L'enseignement se déroule sous la forme de 5 séminaires de 2 jours chacun, en novembre, décembre, janvier, février et mars. Il est dispensé à la Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière à Paris. Les étudiants salariés peuvent s'inscrire dans le cadre de la formation permanente (prise en charge de l'inscription par l'employeur). La date limite des inscriptions est fixée au 12 novembre 1996.

• L'enseignement porte sur les aspects fondamentaux et appliqués des rythmes biologiques, de la cellule à l'homme. Il est sanctionné par un examen écrit et oral permettant l'obtention du Diplôme d'Université.

Le programme des cours est le suivant :

Mardi 12 et mercredi 13 novembre 1996 : Propriétés fondamentales et méthodes d'étude des rythmes biologiques.

Lundi 9 et mardi 10 décembre 1996 : Rythmes à l'échelon cellulaire et moléculaire : mécanismes. Rythmes endocriniens et neuroendocriniens.

Lundi 13 et mardi 14 janvier 1997 : Rythmes en pharmacologie et toxicologie.

Lundi 10 et mardi 11 février 1997 : Pathologie et chronothérapie en endocrinologie, en cancérologie, en psychiatrie, etc.

Lundi 10 et mardi 11 mars 1997 : Développement, vieillissement et adaptation. Photopériodisme et régulation des rythmes biologiques.

Les candidats intéressés doivent faire une demande écrite précisant leur formation universitaire au Professeur Yvan Touitou, DU de Chronobiologie, Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, 91, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

Tél. (33) 00 40 77 96 63 - Fax (33) 00 40 77 96 65.

■■■ Correction spontanée partielle d'une maladie génétique et avantage sélectif.

Nous avons déjà rappelé à nos lecteurs l'observation faite par une équipe scandinave chez des jeunes malades atteints de tyrosinémie de type I : certains nodules hépatiques apparaissant sur ces foies en régénération permanente étaient le siège d'une correction de la mutation avec réapparition de l'activité enzymatique (*m/s n° 5, vol. 12, p. 652*). Ces phénomènes étaient expliqués par l'énorme avantage sélectif des hépatocytes corrigés par rapport aux hépatocytes déficients en l'enzyme fumaryl acéto-acétate hydrolase. Une observation de même type vient d'être rapportée par une équipe américaine de New York, Bethesda (MD) et Grand Rapids (MI) [1]. Chez un enfant atteint de déficit en adénosine désaminase, les auteurs ont observé une amélioration clinique progressive du syndrome de déficience immunitaire [1]. Cette amélioration pouvait être corrélée à l'apparition d'un mosaïcisme, une partie des cellules lymphocytaires ayant perdu la mutation d'origine maternelle, transformant l'arginine 156 en histidine. Le mécanisme en cause n'est pas une disomie uniparentale [2] parce qu'un polymorphisme maternel dans le gène d'adénosine désaminase continue d'être observé dans les cellules corrigées. Plus vraisemblablement, une transition A→G au codon 156 est responsable de la correction qui, du fait de l'avantage sélectif des lymphocytes corrigés, a été positivement sélectionné jusqu'à aboutir à un mosaïcisme somatique corrigeant partiellement le déficit.

[1. Hirschhorn R, *et al.* *Nature Genet* 1996; 13: 290-5.]

[2. Dreyfus JC. *médecine/sciences* 1990; 6: 57-60.]

■■■ Drosophile et pathologie moléculaire humaine. Depuis quelques années, la drosophile, parmi les organismes modèles, a fourni un nombre considérable d'informations: elle a permis en particulier le déchiffrement

de nouveaux concepts notamment dans l'étude du développement. Cela a, du reste, été reconnu par l'attribution des récents prix Nobel de médecine et de physiologie [1]. Il est ainsi apparu que des gènes étaient conservés de la drosophile à l'homme, non seulement en terme de structure mais aussi en terme de fonction. Dans un travail récemment publié dans *Nature Genetics*, S. Banfi, G. Borsani *et al.* (Milan et Sienna, Italie) [2] ont utilisé des banques de données concernant le génome de drosophile et d'homme. Utilisant une méthode très restrictive, ces auteurs ont identifié 66 séquences d'ADNc humains fortement similaires à des gènes de drosophile dont le phénotype muté était connu. Ces EST [3] ont été appelés DRES (*drosophila-related expressed sequence*). Puis ils ont cartographié ces séquences sur le génome humain. Bien sûr, il faut attendre la démonstration que ces DRES sont, en effet, fonctionnellement homologues des gènes de drosophile. Mais ce travail peut susciter les réflexions suivantes. (1) Certes, lorsque tous les gènes de drosophile et d'homme auront été clonés et séquencés, il sera possible d'analyser leur homologie fonctionnelle. En attendant, l'étude des banques de données actuellement disponibles apporte manifestement des résultats très prometteurs. (2) La démarche et les résultats exposés par Banfi *et al.* mettent en évidence des gènes potentiellement candidats pour l'étude d'affections humaines. (3) Ces résultats, s'ils sont confirmés sur le plan fonctionnel, ne peuvent que renforcer la notion d'une plus grande complémentarité entre drosophilistes et non-drosophilistes, dans de nombreux domaines de la biologie déjà étudiés et auxquels s'ajoute aujourd'hui celui de la pathologie moléculaire.

[1. Deutsch J, *et al.* *médecine/sciences* 1995; 11: 1625-8.]

[2. Banfi S, *et al.* *Nature Genet* 1996; 13: 167-74.]

[3. Adams MD, *et al.* *Science* 1991; 252: 1651-6.]