

■■■■ Un même gène impliqué dans le myélome multiple et la délétion 4p-

Le syndrome de Wolf-Hirschhorn (WHS) ou syndrome 4p-, conséquence de la perte de la partie terminale du bras court du chromosome 4 (de 4p16 à 4pter) se manifeste cliniquement par un retard mental et une dysmorphie faciale caractéristique, associés à d'autres malformations dont la plupart peuvent résulter d'un trouble de fusion de la ligne médiane. De nombreux cas ont été répertoriés avec une délétion plus ou moins importante. La plus petite région commune est limitée à 165 kb, dans lesquels se trouvent le ou les gènes dont l'haplo-insuffisance pourrait être responsable des principaux signes du WHS. Le groupe de van Ommen (Leiden, Pays-Bas) vient récemment d'isoler un gène qui s'avère être un excellent candidat et dont l'intérêt pourrait bien dépasser le cadre des anomalies chromosomiques [1]. Dénommé *WHSCI* (pour candidat n°1 au WHS), et situé entre le gène de la chorée de Huntington et *FGFR3* (codant pour le récepteur 3 du facteur de croissance fibroblastique), il se compose de 25 exons avec épissage alternatif complexe des exons 2, 3, 11 et 12 et polyadénylation. Son profil d'expression au cours du développement embryonnaire chez la souris et l'homme correspond aux régions affectées dans le WHS (cerveau, face, ligne médiane). La protéine déduite, de 136 kD, contient des domaines présents dans des facteurs de transcription, dont une boîte HGM, une structure en doigt de zinc. En outre, on y trouve un domaine SET (pour *suppressor of variegation, enhancer of*

*zeste and trithorax*), observé chez la drosophile dans une protéine importante : ASH1 (pour *absent, small or homeotic discs*) et retrouvé dans d'autres espèces dans des produits de gènes de développement [2]. La présence de SET dans la protéine codée par *WHSCI* est d'autant plus intéressante que, d'après certains travaux récents, les protéines à domaine SET, selon leur état de phosphorylation, contrôleraient l'équilibre cellulaire entre différenciation et transformation [3]. Dans les gènes de fusion, elles seraient responsables de la transformation néoplasique. Il semble que ce soit justement le cas du gène *WHSCI*. Dans le myélome multiple où une translocation (4; 14) (p16.3; q32.3) non aléatoire a été observée, la fusion du gène *IgH* pourrait se faire soit avec le gène *FGFR3*, soit avec *WHSCI* [4, 5]. Qu'il existe plusieurs protéines de fusion paraît très compatible avec l'hétérogénéité clinico-biologique de cette prolifération néoplasique de la lignée myéloïde qu'est le myélome multiple. On voit que l'équipe hollandaise a fait d'une pierre deux coups et que l'intérêt du gène *WHSCI* dépasse largement le cadre d'une pathologie délétionnelle rare.

[1. Stec I, *et al. Hum Mol Genet* 1998; 7: 1071-82.]  
 [2. Tripoulas N, *et al. Genetics* 1996; 143: 913-28.]  
 [3. Cardoso C, *et al. Hum Mol Genet* 1998; 7: 679-84.]  
 [4. Richelda R, *et al. Blood* 1997; 90: 4062-70.]  
 [5. Chesi M, *et al. Nat Genet* 1997; 16: 260-4.]

■■■■ Hyperméthylation du promoteur du gène *hMLH1* dans le cancer colo-rectal.

L'inactivation de gènes impliqués dans la réparation des mésappariements de l'ADN est associée, dans les cancers colo-rectaux, à l'instabilité des microsatellites. Cette instabilité est retrouvée dans quasiment tous les cas familiaux sans polypose (syndrome de Lynch) et dans 13 % des cas sporadiques [1]. Dans ces derniers cas, les gènes *hMLH1* et *hMSH2* sont souvent inactivés par des mutations, mais pas toujours; par quels mécanismes alors l'instabilité des microsatellites survient-elle? L'équipe de Kinzler et Vogelstein de Johns Hopkins (Baltimore, MD, USA) apporte à ce sujet des résultats très stimulants sur la relation entre la méthylation du promoteur du gène *hMLH1* et le défaut de réparation des mésappariements [2]. L'hyperméthylation du promoteur est souvent associée à la perte de l'expression protéique. Dans les lignées cellulaires issues de ces cancers colo-rectaux, la suppression de la méthylation par la 5-aza-2'-désoxycytidine permet à la fois la réexpression de la protéine *hMLH1* et la récupération de la capacité de réparer les mésappariements. L'instabilité des microsatellites dans le cancer colo-rectal sporadique, sans mutation associée des gènes de la réparation de l'ADN, serait donc le résultat de l'inactivation épigénétique du gène *hMLH1* associée à la méthylation de l'ADN.

[1. Thomas G. *Med Sci* 1995; 11: 336-48.]  
 [2. Herman JG, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 6870-5.]

