

Premier exemple de dominance autosomique spécifique de l'hétérozygote chez l'humain

Chez l'homme, les maladies héréditaires autosomiques monogéniques se transmettent selon deux modes bien établis: dominant ou récessif. La caractéristique principale qui différencie ces deux modes de transmission est l'effet du dosage de l'allèle muté sur l'expression du phénotype pathologique. Une maladie est transmise sur un mode dominant lorsque l'allèle muté détermine le phénotype à l'état d'hétérozygotie alors qu'une maladie est dite récessive lorsque la présence d'un seul allèle muté n'entraîne aucune variation phénotypique chez l'hétérozygote, la maladie n'apparaissant que chez les porteurs de deux allèles mutés.

Qu'arrive-t-il donc aux homozygotes porteurs de deux allèles mutés dominants d'un même gène? On divisait, jusque tout récemment, les phénotypes observés en deux grandes catégories, selon que l'allèle muté agissait en mode semi-dominant ou dominant complet [1]. Dans la très grande majorité des maladies autosomiques dominantes, l'allèle muté agit selon un mode semi-dominant (aussi appelé co-dominant): l'effet pathologique de chacune des deux copies du gène muté s'additionne et les manifestations cliniques sont beaucoup plus sévères chez les homozygotes que chez les hétérozygotes. Ce mécanisme de dominance est observé tant dans des maladies rares, comme l'achondroplasie ou le piébaldisme, que dans des maladies fréquentes, comme la thalassémie ou l'hypercholestérolémie familiale [1].

Seules deux maladies manifestent une dominance complète: la chorée de Huntington (*m/s* 1987, n° 6, p. 370) [2] et la néoplasie endocrinienne de type 1 [3]; on n'observe

aucune différence phénotypique entre mutants homo- ou hétérozygotes. L'allèle muté respecte alors le concept classique de dominance. Un troisième mécanisme de dominance vient tout dernièrement de s'ajouter aux deux premiers: l'équipe de Raymond et Morissette à Québec (Canada) vient, en effet, de mettre en évidence pour la première fois une dominance autosomique spécifique de l'hétérozygote chez l'homme. De façon inattendue, les homozygotes porteurs de deux copies mutées du gène *TIGR* (*trabecular meshwork-inducible glucocorticoid response protein*) responsable de glaucome autosomique dominant, ne manifestent aucun symptôme de la maladie [4].

Les glaucomes

Le glaucome regroupe un ensemble de maladies oculaires caractérisées par une atteinte du nerf optique et une perte progressive des champs visuels; il s'accompagne souvent d'une augmentation de la pression oculaire [5]. C'est là une des principales causes de cécité à travers le monde et sa fréquence augmente avec l'âge: la maladie touche plus de 2% de la population après 40 ans et de 4% à 6% des individus après 60 ans. D'après la configuration de l'angle irido-cornéen, le glaucome se divise en formes dites à angle ouvert ou à angle fermé.

Même si les causes des différents sous-groupes de la maladie restent encore inconnues, plusieurs équipes de recherche ont réussi à cartographier six locus codant pour des gènes associés au glaucome à angle ouvert à transmission autosomique dominante

(*m/s* 1997, n° 6-7, p. 909) [6]. En 1993, Sheffield, Stone *et al.* (Iowa city, IO, USA) furent les premiers à cartographier un locus pour le glaucome à angle ouvert, *GLCIA*, sur le chromosome 1q23-25 (*m/s* 1994, n° 4, p. 477). En 1997, la même équipe, en collaboration avec Nguyen et Polansky de San Francisco (CA, USA) réussit à montrer que le gène localisé au locus n'était autre que le gène *TIGR* cloné en 1993 par l'équipe de Nguyen [7]. De façon indépendante, l'équipe de Kubota à Tokyo (Japon) clona un gène qu'elle nomma *MYOCILIN* [8] et qui se révéla identique à *TIGR*. Même si le gène au locus *GLCIA* est officiellement connu sous le symbole *MYOC*, plusieurs groupes utilisent aussi l'acronyme *TIGR*. A ce jour, plus d'une trentaine de mutations ont été décrites dans le gène *TIGR/MYOC*.

Histoire d'une grande famille

Depuis plusieurs années, Morissette, Raymond et leurs collègues du Réseau Glaucome Québec, dont Amyot, Anctil et Côté étudiaient des familles nombreuses québécoises, chez lesquelles le glaucome se transmettait de façon autosomique dominante. Dans une de ces familles, riche de 575 membres vivants, le glaucome à angle ouvert était lié au locus *GLCIA* et l'haplotype porteur du gène délétère était commun à tous les malades, provenant du même fondateur malade [9].

Plus d'une dizaine de mariages consanguins furent répertoriés dans cette énorme famille; dans l'un de ces mariages, deux conjoints atteints de glaucome étaient cousins au second degré. Ils eurent dix enfants. D'après la génétique mendélienne,

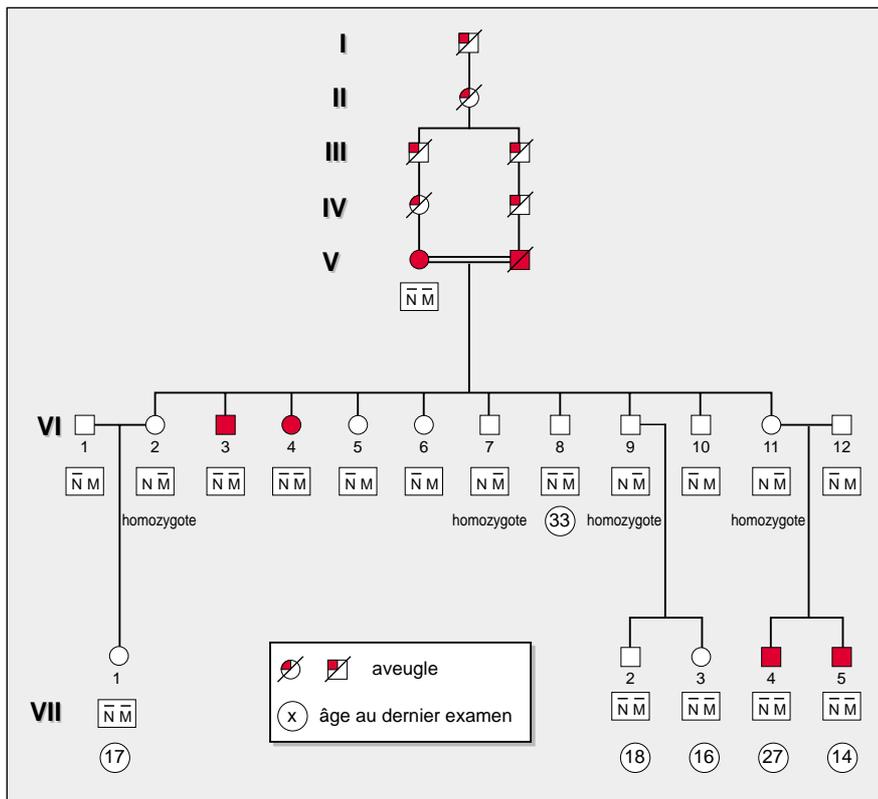


Figure 1. **Dominance autosomique spécifique de l'hétérozygote. Corrélations génotype-phénotype de la mutation Lys423Glu dans la branche GV-510 de la famille GV-001.** Depuis 1993, un examen ophtalmologique complet est réalisé annuellement chez les membres de la branche GV-510. Un ancêtre fondateur a transmis la mutation du gène TIGR. Deux cousins du second degré (génération V), porteurs de la tare, se sont mariés et ont transmis des copies du gène muté à leurs 10 enfants (génération VI) : 3 enfants ont reçu une copie du gène muté (deux sont malades un n'est pas encore affecté), 4 enfants ont reçu 2 copies du gène muté et aucun de ceux-ci n'est affecté, 3 enfants n'ont reçu aucune copie du gène muté et sont normaux (N et M représentent, respectivement, l'allèle normal ou muté). L'absence d'allèle normal indique donc la présence de deux allèles mutés et, inversement, l'absence d'allèle muté, la présence de deux allèles normaux). À la génération suivante, les parents homozygotes pour la mutation l'ont transmise et certains jeunes commencent à être affectés.

environ 75 % des membres de la fratrie devraient être porteurs d'au moins un allèle muté. Et, comme on attendait un effet complètement dominant ou semi-dominant du gène muté, on prévoyait de trouver dans cette fratrie un grand nombre de glaucomes dont, peut-être, quelques cas graves : or on ne diagnostiqua que deux enfants glaucomateux parmi les dix frères et sœurs. Une analyse génétique fut alors entreprise ; le séquençage du gène *TIGR*

révéla la substitution d'une lysine par un acide glutamique en position 423. Dans la fratrie, trois individus étaient hétérozygotes pour la mutation, quatre homozygotes pour la mutation et trois homozygotes pour l'allèle normal.

Quelle ne fut pas la surprise de découvrir que les quatre homozygotes pour la mutation étaient asymptomatiques ; âgées de plus de 40 ans, ces personnes avaient une fonction visuelle normale. Une réver-

sion possible de la mutation, une seconde mutation dans *TIGR* inversant l'effet de la première furent exclues : une des homozygotes pour la mutation ayant eu deux enfants atteints, elle transmettait donc une mutation fonctionnelle. Un effet d'empreinte parentale fut exclu lui aussi, deux hétérozygotes malades ayant reçu leur allèle muté, l'un du père, l'autre de la mère. Une mutation manifestant dans la branche des homozygotes une pénétrance plus faible que dans le reste de la famille aurait pu expliquer la présence des quatre homozygotes normaux.

Toutefois, l'étude exhaustive de 98 autres hétérozygotes révéla que la pénétrance de la mutation Lys423Glu était la même dans toutes les branches de la famille, incluant celle des mutants homozygotes. Elle était de 90 % chez les porteurs de plus de 40 ans et la probabilité d'observer 4 mutants homozygotes asymptomatiques était donc inférieure à 1/10 000. Tous ces résultats démontraient clairement que la pénétrance du phénotype chez les hétérozygotes est de beaucoup supérieure à celle des homozygotes. En fait, il s'agit de la première description de dominance spécifique des hétérozygotes chez l'homme [4].

Alors, comment expliquer le phénomène ?

Pour comprendre ce phénomène, il faudra étudier la protéine, sa structure, sa fonction. Il est déjà intéressant de noter que la protéine TIGR/MYOC possède deux sites potentiels d'oligomérisation : une glissière de leucines dans sa région amino-terminale et un résidu cystéine à la position 433 dans une région ayant une analogie structurale avec l'olfactomédine, une protéine à la fonction mal connue du tractus olfactif [4].

On peut envisager que deux ou plusieurs polypeptides TIGR/MYOC forment des homomultimères. Chez les hétérozygotes, le mélange de sous-unités normales et mutées pourrait rendre le complexe non fonctionnel ; en revanche, les homomultimères des homozygotes pourraient se compléter et retrouver ainsi leur

caractère fonctionnel. Ce modèle rappelle le mécanisme de complémentarité interallélique observé chez les organismes inférieurs comme la drosophile et la levure [10, 11] et est analogue au mécanisme d'interférence métabolique suggéré par Johnson en 1980 [12]. Il est certain qu'à l'heure actuelle plusieurs laboratoires travaillent pour élucider la fonction de TIGR/MYOC et ainsi comprendre ce phénomène.

En outre, cette observation va susciter la recherche d'autres maladies sujettes à dominance spécifique de l'hétérozygote... en étudiant les sujets normaux dans les familles atteintes.

V.R.

1. Wilkie AO. The molecular basis of genetic dominance. *J Med Genet* 1994; 31: 89-98.
2. Wexler NS, Young AB, Tanzi RE, et al. Homozygotes for Huntington's disease. *Nature* 1987; 326: 194-7.
3. Brandi ML, Weber G, Svensson A, et al. Homozygotes for the autosomal dominant neoplasia syndrome (MEN1). *Am J Hum Genet* 1993; 53: 1167-72.
4. Morissette J, Clépet C, Moisan S, et al. Homozygotes carrying an autosomal dominant TIGR mutation do not manifest glaucoma. *Nat Genet* 1998; 19: 319-21.
5. Shields MB, Ritch R, Krupin T. Classifications of the glaucomas. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T, eds. *The glaucomas*, 2nd ed St-Louis: Mosby, 1996; 2: 717-25.
6. Raymond V. Molecular genetics of the glaucomas: mapping of the first five GLC loci. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 272-7.

7. Stone EM, Fingert JH, Alward WL, et al. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science* 1997; 275: 668-70.

8. Kubota R, Noda S, Wang Y, Minoshima S, Asakawa S, Kudoh J, Mashima Y, Oguchi Y, Shimizu N. A novel myosin-like protein (myocilin) expressed in the connecting cilium of the photoreceptor: molecular cloning, tissue expression, and chromosomal mapping. *Genomics* 1997; 41: 360-9.

9. Morissette J, Côté G, Anctil JL, Plante M, Amyot M, Héon E, Trope GE, Weissenbach J, Raymond V. A common gene for juvenile and adult-onset primary open-angle glaucomas confined on chromosome 1q. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 1431-42.

10. Crick FHC, Orgel LE. The theory of inter-allelic complementation. *J Mol Biol* 1964; 8: 161-5.

11. Fincham JRS. *Genetic complementation*. New York: Benjamin WA, 1966.

12. Johnson WG. Metabolic interference and the +/- heterozygote, a hypothetical form of simple inheritance which is neither dominant nor recessive. *Am J Hum Genet* 1980; 32: 374-86.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Pour ne pas vieillir, corrigez vos copies!** Les gènes impliqués dans le syndrome de Werner (WS) et le syndrome de Bloom (BS) – deux maladies avec instabilité génétique – codent chacun pour un domaine hélicase, ce qui semble logique puisque les hélicases interviennent dans la réparation de l'ADN (*m/s* 1996, n° 3, p. 403 et n° 6-7, p. 802). En dehors de ce domaine, l'analyse séquentielle comparative montre que les gènes *WRN* et *BLM* n'ont pas d'autre région d'homologie. Or, bien que WS et BS soient deux maladies classées dans les réparatoses, elles se caractérisent par des tableaux cliniques fort différents : vieillissement prématuré de tous les tissus pour WS et survenue de cancers multiples pour BS. Il était donc essentiel de poursuivre l'étude comparative de ces deux gènes dont les mutations n'entraînent pas du tout les mêmes conséquences. Une équipe américaine vient de découvrir une nouvelle fonctionnalité au produit du gène *WRN* : il agit aussi comme une exonucléase [1]. En effet, après avoir constaté qu'il existait

une homologie de séquence entre la partie amino-terminale de la protéine *WRN* et certaines exonucléases 3' → 5', cette équipe a démontré, à partir de fragments d'ADN dont les régions 3' et 5' étaient marquées de façon différente, que la protéine *WRN* normale était capable d'effectuer efficacement des excisions de nucléotides du côté 3'. En étudiant l'activité de gènes *WRN* porteurs de différentes mutations (*m/s* 1997, n° 3, p. 411), il apparaît qu'en fonction du domaine touché, c'est tantôt la fonction hélicase, tantôt la fonction exonucléase qui est perdue. On ne sait pas encore comment fonctionne cette exonucléase *in vivo*. L'hypersensibilité au mutagène NQO (4-nitroquinone-1-oxyde) des cellules de WS en culture laisse supposer qu'elle pourrait intervenir au moment de la réparation de l'ADN. Comme il a été démontré récemment que *WRN* est l'homologue humain du gène *FFA-1* du xénope (pour *replication focus-forming activity 1*), il a de fortes chances d'être impliqué dans la réplication (*m/s* 1998, n° 11, p. 1267). Dans ces

conditions, l'hypothèse d'une exonucléase ayant pour rôle la correction d'épreuves pour des polymérasés qui en seraient dépourvues est séduisante. Ainsi pourrait s'expliquer la divergence entre sénescence et cancers (voir figure 2 dans *m/s* 1996, n° 6-7, p. 803), qui caractérise les deux syndromes, WS et BS, car, à la différence de *WRN*, le gène *BLM* n'a pas de région codant pour une exonucléase. En attendant de vérifier cette hypothèse, on voit combien l'étude du gène *WRN* est passionnante puisque, de toute façon, on peut déjà affirmer qu'il agit en permanence sur le maintien de l'intégrité du génome de l'ensemble des cellules de l'organisme. La connaissance complète de ses fonctions sera donc capitale, non seulement pour comprendre la pathologie moléculaire du syndrome de Werner mais aussi, de façon plus générale, celle des processus de vieillissement.

[1. Huang S, et al. *Nat Genet* 1998; 20: 114-6.]