

**Les nouvelles de ce numéro ont été préparées par :**  
**Pascale Briand**  
**Jean-Claude Dreyfus**  
**Hélène Gilgenkrantz<sup>(1)</sup>**  
**Jean-Pierre Grünfeld**  
**Marc Jeanpierre<sup>(1)</sup>**  
**Xavier Jeunemaitre<sup>(2)</sup>**  
**François Levrat<sup>(1)</sup>**  
**Axel Kahn**  
**Claude Matuchansky**  
**Marc Peschanski**  
**Thierry Soussi<sup>(3)</sup>**  
**Gilles Thomas<sup>(4)</sup>**

(1) Institut Cochin de Génétique Moléculaire (ICGM), Inserm U.129, CHU Cochin, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.  
 (2) Département d'hypertension artérielle, laboratoire de biologie moléculaire, hôpital Broussais, 96, rue Didot, 75674 Paris Cedex 14, France.  
 (3) Inserm U.301, institut de génétique moléculaire, 27, rue Juliette-Dodu, 75010 Paris, France.  
 (4) Laboratoire de génétique des tumeurs, Institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75231 Paris Cedex 05, France.

**SOMMAIRE DES NOUVELLES BRÈVES**

L'inégalité sexuelle gagne le chromosome Philadelphie (p. 993).

Localisation anormale de la Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase dans la maladie polykystique de la souris (p. 995).

Génétique des malformations cardiaques (p. 999).

Hyperaldostéronisme primaire dû à un adénome surrénalien au cours d'une multi-adénomatoïse de type I (p. 999).

Amylose autosomique dominante et mutation dans le gène de l'apolipoprotéine AI (p. 999).

Lésions précoces du bras court du chromosome 3 et du locus p53 dans les dysplasies épithéliales bronchiques (p. 1000).

La mutation du gène APC est un phénomène très précoce de la carcinogenèse colique (p. 1000).

Diabète à hérédité maternelle et mutations mitochondriales (suite) (p. 1001).

Des récepteurs minéralocorticoïdes présents dans le cœur et les vaisseaux (p. 1002).

Anomalie extrinsèque de la migration des neuroblastes intestinaux dans un modèle murin de mégacolon (p. 1002).

Apoptose, transformation, *bcl-2*, *myc* et p53 (p. 1002).

Nos enfants sont des génies (p. 1003).

Rats transgéniques pour les gènes de la rénine et/ou de l'angiotensinogène humains (p. 1003).

p53 et pronostic du cancer du col utérin (p. 1003).

Les lésions moléculaires du diabète insipide néphrogénique (p. 1004).

Recherches des mutations du précurseur de la protéine  $\beta$ -amyloïde dans un grand nombre de cas familiaux et sporadiques de maladie d'Alzheimer (p. 1004).

**Le gène de l'angiotensinogène mis en avant dans la prédisposition à l'hypertension artérielle essentielle chez l'homme**

De nombreuses études physiologiques chez l'homme et chez l'animal ont montré le rôle important du système rénine-angiotensine (SRA) dans la régulation de la pression artérielle (PA). Le SRA est une cascade enzymatique composée d'un substrat, l'angiotensinogène (AGT), qui, après clivages successifs par la rénine et l'enzyme de conversion de l'angiotensine I, engendre l'angiotensine II, octapeptide stimulant la vaso-constriction artérielle et la rétention hydrosodée. L'implication du gène rénine et d'un locus englobant le gène de l'enzyme de conversion dans l'élévation de certai-

nes souches de rats hypertendus avait déjà été relaté par *ms* (n° 10, vol. 7, p. 1100). C'est cette fois-ci le substrat du système, l'AGT, qui est mis en avant dans une étude issue d'une collaboration franco-américaine entre le Collège de France et l'hôpital Broussais (Paris, France), et l'université de Salt-Lake City (UT, USA). Un total de 500 patients adultes hypertendus ont participé à l'étude, issus de 215 familles comportant chacune au moins deux frères ou sœurs (germains) hypertendus.

Trois types d'arguments montrent le rôle potentiel de l'AGT dans l'HTA

humaine. (1) Il existe une liaison positive entre gène de l'AGT et HTA. Cette liaison est démontrée par l'étude de 379 paires de germains hypertendus et l'utilisation d'un marqueur microsatellite très polymorphe (80 % d'hétérozygotie) au locus de l'AGT. La comparaison entre nombre attendu et nombre observé d'allèles portés en commun par les germains hypertendus montre un excès allélique significatif, particulièrement pour les paires de sujets les plus sévèrement hypertendus (+ 17,1 %, *p* < 0,001). (2) Analysant les sujets hypertendus les plus sévères, quinze variants moléculaires, dont qua-

tre mutations faux-sens, ont été détectés par électrophorèse en conditions non dénaturantes (SSCP). Les deux mutations ponctuelles les plus communes (Thr 174 → Met et Met 235 → Thr) ont été retrouvées plus fréquentes chez les sujets hypertendus que chez les sujets témoins (respectivement 0,17 contre 0,09 et 0,61 contre 0,36) alors que les deux autres (Tyr 248 → Cys et Val 388 → Met) n'ont été retrouvées chacune à l'état hétérozygote que dans une fratrie avec hypertension artérielle. (3) La mutation (Met 235 → Thr) est associée à une concentration plasmatique d'AGT plus élevée ( $F_{2,413} = 14,9$ ,  $p < 0,0001$ ), les sujets hétérozygotes présentant un niveau intermédiaire ( $1\,425 \pm 344$  ng/ml AI) entre sujets homozygotes M235 ( $1\,313 \pm 283$  ng/ml AI) et homozygotes 235T ( $1\,582 \pm 459$  ng/ml AI).

Ces arguments statistiques sont reproduits dans chacun des deux groupes, ce qui renforce considérablement la valeur des résultats qui, pour la première fois chez l'homme, montrent

une relation entre un gène et l'hypertension artérielle dite essentielle. Une des hypothèses avancée par les auteurs est que les sujets porteurs de la mutation Thr en position 235 présenteraient une élévation chronique du taux d'AGT qui, entraînant un niveau d'activité d'ensemble du SRA plus élevée, pourrait aboutir au long cours à une élévation de PA. Ces résultats, qui devront être confirmés sur d'autres groupes, ouvrent la voie à de nouvelles perspectives : (1) statistiques : il paraît ainsi possible, par la méthode des paires de germains affectés, de déceler un effet monogénique dans une affection à déterminisme aussi complexe que l'hypertension artérielle ; l'amplitude exacte de cet effet dans des populations témoins, connaissant la fréquence de l'HTA et les caractéristiques du marqueur utilisé, devrait pouvoir permettre la comparaison de ces résultats à ceux de modèles théoriques déjà décrits ; (2) physiopathologiques : l'effet passe-t-il simplement par une stimulation chronique du système rénine-angiotensine plasmique ou existe-t-il

des effets tissulaires spécifiques ? Existe-t-il des sous-classes d'hypertendus (par exemple, ceux sensibles au sel ou aux inhibiteurs du SRA) chez lesquels le gène de l'AGT a plus d'importance ? (3) moléculaires : les mutations décrites sont-elles de simples marqueurs ou de réelles mutations directement en cause dans la structure, l'expression ou le catabolisme de cette glycoprotéine ? (4) génétiques : quelle est la fréquence de ces mutations dans d'autres ethnies et quel y est leur impact biologique et tensionnel ? Quel est le degré d'interaction de ces variants génétiques avec l'environnement et d'autres gènes du SRA ?

Une brèche est ouverte dans le déterminisme génétique de l'hypertension artérielle essentielle ; un long chemin reste cependant à parcourir avant de comprendre parfaitement la prédisposition génétique à cette pathologie.

X. J.

1. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev Y, *et al.* Molecular basis of human hypertension : role of angiotensinogen. *Cell* 1992 ; 71 : 169-80.

## ■■■■ BRÈVE ■■■■

■■■■ **L'inégalité sexuelle gagne le chromosome Philadelphie.** Le chromosome Philadelphie, marqueur de la leucémie myéloïde chronique (LMC), est un chromosome 22 siège d'une translocation réciproque (9;22) (q34;q11). Cet accident chromosomique crée un gène hybride *BCR-ABL*, formé aux dépens du gène *BCR* sur le 22 et du gène *ABL* sur le 9 (*m/s n° 7, vol. 1, p. 390*). O.A. Haas (Vienne, Autriche), vient de se pencher sur le problème de la nature, paternelle ou maternelle, des fragments chromosomiques constituant le chromosome Philadelphie [1]. Pour ce faire, des sondes reconnaissant des sites polymorphes spécifiques de chromosomes ont été utilisées. Dans 11 des 15 cas analysés, ceux où les polymorphismes étaient informatifs, le chromosome Philadelphie était composé de fragments du 22 maternel et du 9 paternel. Un tel phénomène pourrait provenir d'une fragilité particulière du chromosome 9 paternel et du 22 maternel. Alternativement, un phéno-

mène d'empreinte parentale pourrait inactiver électivement le gène *BCR* paternel et (ou) le gène *ABL* maternel de telle sorte qu'un gène hybride *BCR<sub>pat</sub>-ABL<sub>mat</sub>* soit inactif, et donc incapable de conférer un avantage sélectif à un clone qui contiendrait un tel gène. Cette dernière hypothèse n'est pas très probable, cependant, car, dans ce cas, on pourrait s'attendre à ce que les cellules leucémiques possèdent un transcrite *BCR-ABL*, mais pas de transcrite *BCR* (qui doit être d'origine paternelle) ou *ABL* (d'origine maternelle). Or, les trois types de transcrits ont été détectés dans ces cellules. Le quatrième transcrite possible, le messenger hybride réciproque *ABL<sub>pat</sub>-BCR<sub>mat</sub>*, a été exceptionnellement recherché, ce qui est singulier car la protéine Bcr a, par elle-même, des propriétés qui pourraient influencer sur le cycle cellulaire : elle possède un domaine GAP (*GTPase activating protein*), un domaine kinase et un domaine de « facteur d'échange » [2, 3]. Les résultats de l'empreinte paren-

tale au niveau des *loci ABL* et *BCR* pourraient, cependant, être plus subtils qu'une différence en tout ou rien de niveau d'expression. L'intervention du phénomène d'*imprinting* dans la genèse de tumeurs congénitales est maintenant bien établie, surtout dans le cas de la tumeur de Wilms et des anomalies associées : perte préférentielle d'allèles, disomie uniparentale dans le syndrome de Beckwith-Wiedeman [5]. C'est cependant la première fois qu'un phénomène similaire est décrit dans des mutations somatiques, marqueurs de cancers sporadiques.

[1. Hass OA. *Nature* 1992 ; 359 : 414-6.]

[2. Kahn A. *médecine/sciences* 1992 ; 8 : 471-5.]

[3. Galland F, Birnbaum D. *médecine/sciences* 1992 ; 8 : 819-26.]

[4. Babinet C. *médecine/sciences* 1992 ; 8 : 65-71.]

[5. Junien C, Henry I. *médecine/sciences* 1989 ; 5 : 480-81.]