

■■■ **Génétique des malformations cardiaques.**

Lorsque les enfants porteurs d'une malformation cardiaque opérée deviennent adultes à leur tour, ils peuvent transmettre leur malformation. La proportion d'enfants atteints est comprise entre 3 et 16 % selon le type de malformation et, peut-être, l'origine parentale. Un résultat spectaculaire vient d'être obtenu par un groupe anglais (Newcastle et Londres, GB), qui étudie le syndrome de Di George, caractérisé par des malformations cardiaques, thymiques et des parathyroïdes, et associé à une délétion interstitielle du chromosome 22. Cette délétion, qui est quelquefois détectée par la cytogénétique, est visualisée dans presque toutes les familles, environ neuf cas sur dix, par *Southern blotting* (voir *m/s* n° 2, vol. 8, p. 182). L'observation de malades n'ayant qu'une malformation cardiaque isolée au sein de familles où un syndrome de Di George a été diagnostiqué les a conduits à étudier des familles dont plusieurs membres souffrent de malformation du cœur et des vaisseaux associés à une tétralogie de Fallot, une atrésie pulmonaire isolée, un défaut septal ou une persistance du canal artériel. Une délétion du chromosome 22 présente chez tous les malades a pu être détectée dans cinq des neuf familles testées. Cette délétion était visible cytogénétiquement dans une seule de ces familles. Le père de trois enfants atteints avec délétion du chromosome 22 n'avait pas d'anomalie visible bien que porteur de la même délétion que ses enfants : la pénétrance de la mutation n'est donc pas de 100 %. Ces auteurs ont alors recherché une délétion submicroscopique en 22q11 chez des malades ayant une tétralogie de Fallot non familiale et ont pu en identifier deux présentant une telle délétion, soit environ 5 %. Ce travail montre donc qu'au moins la moitié des formes familiales de malformation cardiaque sont causées par l'altération d'un ou de plusieurs gènes situés sur le début du bras long du chromosome 22 et

que le défaut moléculaire est fréquemment une délétion. Le déficit des familles où aucune délétion n'a pu être observée peut être causé par une délétion non détectée par la seule sonde testée, par une mutation ponctuelle ou, bien sûr, par l'altération d'un gène indépendant. La pénétrance de la mutation n'étant pas complète, la proportion de formes familiales est plus importante que ne le laissait entrevoir les études génétiques de la récurrence de la maladie. [1. Wilson DI, et al. *Lancet* 1992 ; 340 : 573-5.]

■■■ **Hyperaldostéronisme primaire dû à un adénome surrénalien au cours d'une multi-adénomatoze de type I.**

La multi-adénomatoze de type I (MEN I) est due à une mutation dans le gène MEN I situé sur le bras long du chromosome 11, dans la région 11q13 [1]. Ce gène se comporte probablement comme un gène suppresseur de tumeur ; la perte ou l'inactivation des deux gènes MEN I sur les deux chromosomes 11 est responsable du développement tumoral. Beckers et al. (Liège et Anvers, Belgique et Toronto, Canada) [2] rapportent l'observation d'une malade atteinte de MEN I (avec hyperparathyroïdie primitive due à un adénome, adénome hypophysaire à prolactine et goître thyroïdien multinodulaire toxique) et d'hyperaldostéronisme primaire avec hypertension artérielle et hypokaliémie, dû à un adénome surrénalien enlevé chirurgicalement. Dans les cellules de cet adénome, les auteurs ont démontré une perte d'hétérozygotie portant sur le chromosome 11, avec probablement perte complète de ce chromosome dans la tumeur. Cette malade avait également un polype colique. Parmi les autres marqueurs testés, une perte d'hétérozygotie n'a été trouvée que pour D 5S37, marqueur situé à proximité du gène de la polypose colique familiale, sur le chromosome 5. L'association d'un polype colique et de tumeurs surrénaliennes, bénignes ou malignes, a déjà été signalée.

[1. Calmettes C. *médecine/sciences* 1991 ; 7 : 22-9.]  
[2. Beckers A, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 ; 75 : 564-70.]

■■■ **Amylose autosomique dominante et mutation dans le gène de l'apolipoprotéine AI.**

L'amylose avec neuropathie de type Iowa est caractérisée par une substitution d'acide aminé en position 26 dans l'apolipoprotéine AI (apo AI). La même mutation a été trouvée dans un cas d'amylose héréditaire sans neuropathie, variété d'amylose décrite pour la première fois par Ostertag. Des auteurs anglais [1] ont étudié une famille ayant ce type d'amylose, avec notamment atteinte des reins, du foie et de la rate, et transmission autosomique dominante. Une variante d'apo AI (ainsi que l'apo AI normale) a été détectée dans le plasma des sujets atteints. Le propositus était hétérozygote : la région codante du gène de l'apo AI contenait à la fois la séquence normale et une mutation ponctuelle dans le codon correspondant à l'acide aminé 60, transformant une leucine en arginine dans la protéine mature. Tous les autres sujets atteints étaient également des hétérozygotes. La protéine fibrillaire amyloïde isolée de la rate fixait intensément les anticorps anti-apo AI. Les fibrilles contenaient exclusivement la variante d'apo AI, avec l'arginine en position 60 et étaient constituées de fragments N-terminaux de cette variante (avec seulement quelques traces d'apo AI intacte ou peu dégradée). L'apo AI normale n'est pas « amyloïdogénique » alors que les variantes Arg-26 et Arg-60 sont associées à des amyloses, de phénotypes différents. La situation est différente pour la transthyrétine qui est amyloïdogénique même dans sa forme normale [2].

[1. Soutar AK, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 7389-93.]  
[2. Grateau G. *médecine/sciences* 1992 ; 8 : 524-31.]

S  
E  
T  
E  
N  
O  
M

■■■ Lésions précoces du bras court du chromosome 3 et du *locus p53* dans les dysplasies épithéliales bronchiques. La question fondamentale que pose la découverte d'anomalies chromosomiques ou d'altérations de certains oncogènes ou anti-oncogènes dans les cancers est celle de leur signification réelle, c'est-à-dire de leur place dans le processus de progression tumorale. La mise en évidence de telles anomalies dans des lésions précancéreuses est ainsi particulièrement intéressante puisqu'elle leur confère un possible rôle initiateur de la transformation néoplasique. Dans le cancer du côlon, de la vessie ou dans certaines tumeurs cutanées expérimentales chez l'animal, les mutations activatrices des gènes *ras* semblent ainsi des phénomènes très précoces, souvent détectés au niveau des lésions précancéreuses, par exemple des polypes intestinaux ou vésicaux non invasifs. En revanche, l'altération du gène *p53* dans le cancer colique, quoique très fréquente, semble un phénomène très tardif qui pourrait intervenir plus dans l'évolution de la malignité que dans la cancérisation initiale [1, 2]. Les anomalies cytogénétiques les plus fréquentes dans les cancers du poumon sont des délétions intéressant le bras court du chromosome 3 ; des pertes d'hétérozygotie sont observées à ce niveau dans pratiquement 100 % des cancers à petites cellules et dans 60 % des autres cancers broncho-pulmonaires. Par ailleurs, des modifications qualitatives et/ou quantitatives des gènes *p53* et *Rb* sont aussi fréquemment observées. Des biologistes et des médecins de Cambridge, Manchester et Londres (GB) ont donc recherché des pertes d'hétérozygotie intéressant le bras court du chromosome 3 et des anomalies du *locus* et/ou de la protéine *p53* dans les dysplasies épithéliales des bronches qui sont considérées comme des lésions préneoplasiques [3]. Dans la totalité des dysplasies associées à des cancers avérés (six malades) et dans les trois observations étudiées de lésions prélevées chez des malades n'ayant pas de cancer, une perte d'hétérozygotie en 3p était

notée. Parallèlement, des modifications du *locus* et de la protéine *p53* étaient détectées chez cinq des six premiers malades et chez deux des trois derniers. Une autre observation intéressante de cette étude est, dans le premier groupe, l'existence de réarrangements identiques du bras court du chromosome 3 dans les cancers développés et les lésions préneoplasiques voisines, suggérant que, quoique localisés en des endroits différents, ces processus dérivent d'un clone unique. Une observation similaire avait été faite récemment dans des lésions vésicales néoplasiques multiples (*m/s* n° 6, vol. 8, p. 608). Ces résultats font donc jouer un rôle essentiel à l'altération d'un *locus* en 3p dans le déclenchement des néoplasies du poumon. On peut penser que les altérations à ce *locus* pourraient être souvent la conséquence de l'action mutagène de la fumée de cigarettes. Celle-ci serait aussi responsable des mutations précoces du gène *p53* (*m/s* n° 3, vol. 8, p. 289), dont les conséquences s'associeraient à celles des modifications du *locus* en 3p pour — dans la majorité des cas — provoquer l'apparition et le développement des cancers broncho-pulmonaires.

- [1. Fearon E, Vogelstein B. *Cell* 1990 ; 61 : 759-67.]
- [2. Greenwald B, et al. *Cancer Res* 1992 ; 52 : 741-45.]
- [3. Sundaresan V, et al. *Oncogene* 1992 ; 7 : 1889-97.]

■■■ La mutation du gène *APC* est un phénomène très précoce de la carcinogenèse colique. Le gène *APC* est le *locus* de la polyadénomatose familiale et est également altéré dans de nombreuses formes sporadiques de cancers coliques, de l'estomac et de l'œsophage. Cependant, il est maintenant bien établi que le cancer en général, le cancer colique en particulier, est un processus séquentiel passant par plusieurs étapes dont chacune est probablement caractérisée par un événement moléculaire parti-

culier, activation d'oncogènes (en l'occurrence, principalement *p21<sup>ras</sup>*) et inactivation d'anti-oncogènes (*APC* sur le chromosome 5, *DCC* sur le chromosome 18 et *p53* sur le chromosome 17) (*m/s* n° 3, vol. 6, p. 292 et n° 7, vol. 7, p. 718). Afin de déterminer avec certitude à quel stade de la progression tumorale colique correspondait la mutation d'*APC*, des chercheurs de Baltimore (MD, USA), comprenant notamment l'équipe de Bert Vogelstein, ont analysé 41 processus coliques tumoraux, carcinomes et adénomes. Soixante pour cent de 25 carcinomes et 63 % de 16 adénomes se révélèrent posséder un ou, le plus souvent, deux allèles mutés de gène *APC* [1]. De telles mutations étaient observées dans de très petits adénomes (0,5 cm de diamètre). Le fait que la fréquence d'une telle anomalie génétique soit identique précocement et tardivement au cours de l'évolution des tumeurs coliques fait des mutations d'*APC* un événement très précoce du processus cancéreux, peut-être initial et causal. L'observation que, sur cinq tumeurs de très petite taille possédant des mutations d'*APC*, une mutation associée de *K-ras*, *N-ras* ou *H-ras* n'ait été observée qu'une fois, est également en faveur de l'hypothèse du caractère précoce des anomalies du gène *APC*.

- [1. Powell SM, et al. *Nature* 1992 ; 359 : 235-7.]