

---

**m/s**
*médecine/sciences* 1987 ; 3 : 6-7

# MUTATION, RÉGULATION PRÉDISPOSITION ET CORRECTION... LA GÉNÉTIQUE « SUPER-STAR »

---

**Axel Kahn**

Directeur de l'Unité de génétique et de pathologie moléculaires, Inserm U 129, CHU Cochin-Port-Royal, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris.

---

**M**utation d'un gène et cancer, défaut héréditaire de l'expression des gènes de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité dans un déficit immunitaire, prédisposition génétique à une maladie neurologique et guérison d'un déficit enzymatique par transfert de gène chez la souris, tels sont quatre des sujets traités dans ce numéro de *médecine/sciences*... une sorte d'anthologie de la place, aujourd'hui grandissante (d'aucun penseront envahissante !), qu'occupe la génétique en pathologie humaine.

On sait aujourd'hui que le cancer est une maladie génétique acquise de la cellule somatique, due à une anomalie de la structure ou de l'expression de gènes dont la fonction normale est de contrôler certains stades de la division ou de la différenciation cellulaire. Dans les modèles animaux, ce sont le plus souvent des virus qui provoquent ces anomalies du matériel génétique, activant la transcription d'un oncogène à côté duquel ils s'insèrent dans le génome... ou bien apportant avec eux leur propre oncogène « volé » antérieurement à une cellule qu'avait infecté un virus ancestral initialement non transformant. Chez l'homme, l'essentiel des modes connus d'activation des oncogènes peut être divisé en deux groupes : les réarrangements génétiques et les mutations ponctuelles [1, 2]. Dans le premier mécanisme, un oncogène est transloqué au voisinage d'un gène actif dans la cellule cancérisée (ou, inversement, c'est le gène actif qui est transloqué au voisinage de l'oncogène), perdant ainsi le contrôle propre de son expression pour passer sous celui du gène actif. Une variante de ce phénomène aboutit à une véritable fusion des deux gènes et à la transcription de messagers hybrides codant pour une protéine composite ; dans ce cas, le mécanisme de la transformation peut être double, quantitatif (transcription accrue) et qualitatif (modification des propriétés de la protéine composite).

Les mutations ponctuelles n'agissent, quant à elles, qu'en modifiant les propriétés des produits des oncogènes cibles de ces mutations, comme cela est particulièrement bien illustré pour la famille des p21<sup>ras</sup> [1, 3]. Il semble que de nombreux oncogènes aient normalement pour rôle de transmettre à la cellule un

---

**RÉFÉRENCES**

1. Stehelin D. Les oncogènes cellulaires, clés de la cancérogenèse. *médecine/sciences* 1985 ; 1 : 12-6.
2. Berger R, Larsen CJ. Cytogénétique et cancer. *médecine/sciences* 1986 ; 2 : 246-52.
3. Loucheux-Lefebvre MH. Activation des oncogènes par mutation ponctuelle. *médecine/sciences* 1987 ; 3 : 33-7.
4. Lisowska-Grospierre B, GrisCELLI C. Anomalie héréditaire de l'expression des molécules HLA de classe II. *médecine/sciences* 1987 ; 3 : 19-26.
5. Marcadet A, Cohen D, Dausset J, Fischer A, Durand A, GrisCELLI C. Genotyping using DNA probes in combined immunodeficiency syndrome with defective expression of HLA. *N Engl J Med* 1985 ; 312 : 1287-92.
6. Oger J, Sabouraud O, Arnason BG. Génétique de la sclérose en plaques. *médecine/sciences* 1987 ; 3 : 13-8.
7. Brissot P, Deugnier Y, Simon M, Bourel M. Aspects récents de l'hémochromatose idiopathique. *médecine/sciences* 1986 ; 2 : 542-51.
8. Marcadet A, Gebuhrer H, Betuel H, et al. DNA polymorphism related to HLA-DR2 DW2 in patients with narcolepsy. *Immunogenetics* 1985 ; 22 : 679-83.
9. Cavard C, Grimber G, Chasse JF, et al. Correction d'un déficit enzymatique murin par transfert de gène. *médecine/sciences* 1987 ; 3 : 38-40.
10. Le Meur M, Gerlinger P, Benoist C, Mathis D. Correcting an immune response deficiency by creating E gene transgenic mice. *Nature* 1985 ; 316 : 38-42.
11. Costantini F, Chada K, Magram J. Correction of murine  $\beta$ -thalassemia by gene transfer into germ line. *Science* 1986 ; 1192-4.

signal mitogène en réponse à une stimulation physiologique par un facteur de croissance libéré, par exemple, lorsqu'une prolifération de cellules endothéliales et de fibroblastes est requise pour combler une brèche cutanéovasculaire. L'effet des mutations ponctuelles activatrices d'oncogène pourrait être de rendre permanente la transmission de ce message, indépendamment de toute stimulation physiologique.

Le défaut d'expression des antigènes de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité dont traitent Barbara Lisowska Gros-pierre et Claude Griscelli [4] est une maladie rare... mais grave, puisqu'elle entraîne un déficit immunitaire sévère que seule la greffe de moelle peut corriger. Le typage HLA du donneur et du receveur, indispensable à toute greffe, pose d'ailleurs ici de redoutables problèmes puisque, justement, les antigènes de classe II sont indétectables chez les receveurs. C'est, là encore, la génétique moléculaire qui apporte la solution [5] : les antigènes sont absents... mais les gènes sont là, les « haplotypes » peuvent être déterminés grâce à l'utilisation des polymorphismes de taille des fragments de restriction et au *Southern blot* (voir *Lexiques m/s n° 2 et 3, vol. 2, p. 104 et 152*). Le mécanisme de l'absence d'expression des gènes de classe II est ici tout à fait mystérieux et pourrait en fait constituer une première en matière de génétique humaine. Il semble, en effet, que le locus responsable de la maladie ne soit pas lié au complexe HLA ; il pourrait donc s'agir d'un gène codant pour une substance diffusible régulant en bloc l'expression de gènes de classe II qui pourraient tous posséder des séquences nucléotidiques de régulation de leurs promoteurs reconnues par cette substance. D'autres hypothèses sont cependant plausibles, comme celle d'une mutation bloquant la réponse cellulaire aux stimuli qui,

physiologiquement, déclenchent l'expression de ces gènes, ou encore une mutation entraînant un désordre subtil de l'état de différenciation des lymphocytes. L'expression des gènes de classe II est en effet très dépendante du niveau de différenciation cellulaire. Il faut noter, cependant, que le déficit en antigène de classe II n'est pas limité aux lymphocytes... et que tous les autres marqueurs de différenciation lymphocytaire sont normaux ou subnormaux. L'origine de l'affection pourrait donc bien, comme l'évoque la première hypothèse, résider en la mutation d'un gène régulateur codant pour ces facteurs diffusibles (actifs en trans), activateur ou extincteur, qui sont si activement étudiés actuellement par les généticiens moléculaires qui analysent les phénomènes de régulation spécifique des gènes au cours de la différenciation tissulaire (voir *Lexique m/s n° 6, vol. 1*).

La sclérose en plaques n'est pas une affection monogénique simple, mais l'existence de gènes de prédisposition à la maladie est bien démontrée par Joël Oger [6]. Ces gènes de prédisposition, dont un apparaît étroitement lié au locus HLA, sensibiliseraient les individus qui les portent à des facteurs de l'environnement dont *médecine/sciences* a rapporté qu'ils pourraient être viraux (*m/s n° 3 et 8, vol. 2, p. 155 et 463*). Les mécanismes de défense immunologique de l'organisme étant régulés par des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité, on peut envisager que des haplotypes particuliers, soit augmentent les risques de contracter une infection virale donnée, soit prédisposent au déclenchement d'une réaction auto-immune à de telles infections. Si ce type d'hypothèse s'applique bien à des maladies comme le diabète sucré ou la sclérose en plaques, pour lesquelles une composante auto-immune est plus que suspectée, il peut en aller tout différemment d'autres affections dont

la transmission est, elle aussi, génétiquement liée au locus HLA mais, autant que l'on sache, dont la pathologie n'implique pas de mécanisme immunologique. Sans parler de l'hyperplasie congénitale des surrénales... liée au complexe majeur d'histocompatibilité parce que le gène de structure de l'enzyme dont la mutation ou la délétion sont responsables de la maladie est précisément localisé à ce niveau, il se pourrait bien que les gènes, encore inconnus, de sensibilité à l'hémochromatose [7] ou à la narcolepsie [8] soient de ce type. Resterait alors à discuter la signification d'une telle localisation dans cette zone du bras court du chromosome 6 de gènes de susceptibilité à des maladies non immunologiques : s'agit-il d'un hasard, bien d'autres loci morbides étant situés ailleurs sur le génome, ou bien existe-t-il une relation fonctionnelle... ou évolutive entre ces gènes et ceux codant pour les antigènes HLA ?

Enfin, nous publions dans ce numéro une « première mondiale » réalisée par le groupe de Pascale Briand [9] : la correction, par transfert de gène dans l'oocyte de souris, d'un déficit enzymatique héréditaire, modèle animal d'un désordre inné du métabolisme de l'urée affectant également l'homme (déficit en ornithine-transcarbamylyase). Il ne s'agit que de la troisième expérience connue au monde de correction d'une maladie génétique par création d'animaux transgéniques, les deux précédentes concernant un déficit immunitaire [10] et une thalassémie [11]. Naturellement, une telle technique n'est guère envisageable chez l'homme (voir *Lexique m/s n° 10, vol. 2, p. 579*), mais le fait même de démontrer qu'il n'est pas nécessaire, pour guérir une maladie génétique, de greffer un gène intact et à sa place normale, signifie que nous sommes bien rentrés aujourd'hui dans l'ère de la *médecine génétique*... et non plus seulement de la *génétique prédictive* ■