

■■■■ **Syndrome de Beckwith-Wiedemann : une histoire d'antagonisme parental ?**

Le syndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS) résulte de modifications de la région 11p15. Dans cette région se trouvent de nombreux gènes soumis à empreinte parentale, tantôt paternelle, tantôt maternelle [1]. Malgré les nombreux travaux et l'étude moléculaire très soignée de cette région, malgré la création de modèles murins faisant apparaître certains signes du syndrome humain, le mécanisme pathogénique de cette curieuse maladie - associant à la naissance gigantisme, macroglossie, omphalocèle, puis se compliquant ultérieurement de l'apparition de tumeurs (reins, foie, surrénales, entre autres) - n'est pas encore complètement élucidé (*m/s* 1996, n° 6, p. 815) [2]. *médecine/sciences* s'est fait l'écho de la découverte des principaux gènes candidats (*m/s* 1991, n° 7, p. 746; 1997, n° 5, p. 716; 1998, n° 2, p. 237 et 1998, n° 4, p. 521) : *IGF2* (*insulin growth factor-2*), *H19* exprimé sur le chromosome paternel, *ASCL2* (analogue humain du gène de la drosophile *Achaete Scute*), et *P57^{KIP2}* exprimé sur le chromosome maternel. Ce dernier, très conservé au cours de l'évolution, code pour un membre de la famille des CIP/KIP, kinases inhibitrices de cyclines de la phase G₁/S. Parmi les modèles murins réalisés, les plus intéressants sont les suivants : (1) les mutants avec perte de fonction du gène *p57^{KIP2}* (d'origine maternelle) présentent des défauts de fusion de la paroi abdominale (rappelant l'omphalocèle), des dysplasies des reins et des glandes surrénales, mais pas de gigantisme ; (2) les souris ayant une double expression du gène *Igf2* d'origine paternelle, ou celles qui possèdent plusieurs transgènes *Igf2*, chez lesquelles on trouve un gigantisme, avec placentomégalie, polydactylie et hydramnios, mais sans défaut de la ligne médiane. Un nouveau modèle murin, créé par une équipe américaine, reproduit bien mieux l'ensemble des signes

du BWS [3]. Partant de l'hypothèse qu'IGFII et P57 pouvaient agir de façon antagoniste au cours du développement, des doubles mutants ont été créés, reproduisant l'anomalie moléculaire observée chez les malades ayant une disomie uniparentale avec deux héritages paternels. Par croisement entre un mutant *P57^{KIP2}* et un mutant ayant perdu l'empreinte sur *Igf2* (par mutation du gène *H19*), des doubles mutants ont été sélectionnés, qui présentent une symptomatologie beaucoup plus proche du BWS, avec macroglossie (jamais observée jusqu'à présent dans un modèle murin) et défaut de fermeture de la ligne médiane. Cette action antagoniste doit être dépendante des tissus. Elle est particulièrement nette sur l'hypertrophie placentaire et la dysplasie rénale : provoquées par l'absence de *p57^{KIP2}*, ces deux anomalies tissulaires deviennent beaucoup moins sévères si la quantité d'IGFII diminue. Voici qui éclaire un peu ce mécanisme pathogénique si complexe du BWS, avec, en lointaine perspective, quelque espoir thérapeutique.

- [1. Junien C. *Med Sci* 2000; 16: 336-44.]
- [2. Lacombe D. *Med Sci* 1996; 12: 825-30.]
- [3. Caspary T, *et al. Genes Dev* 1999; 13: 3115-24.]

■■■■ **Une épidermolyse bulleuse jonctionnelle, intermédiaire et « digénique ».**

Dans quelques maladies humaines, des cas de digénisme, c'est-à-dire de mutations de deux gènes différents, non liés, ont été décrits. Ils apportent de précieux renseignements sur les interactions moléculaires et les mécanismes pathogéniques de ces maladies. Ainsi, certaines rétinites pigmentaires causées par l'association d'une mutation du gène *ROM1* et d'une mutation du gène *RDS*,

ont été bien étudiées (*m/s* 1994, n° 8-9, p. 908 et [1]). Les épidermolyse bulleuses jonctionnelles (EB), un groupe de génodermatoses hétérogènes, sont caractérisées par des phlyctènes provoquées par des pressions ou de simples contacts cutanés, avec clivage dermo-épidermique se produisant dans la *lamina lucida*. Parmi elles, on distingue deux formes récessives autosomiques, l'épidermolyse bulleuse de Herlitz, précoce et létale, et la GABEB (*generalized atrophic benign EB*), de pronostic beaucoup plus favorable [2]. Dans la plupart des cas, la forme de Herlitz est due à des mutations dans les gènes de la laminine 5 (*LAMA3*, *LAMB3* et *LAMC2*) alors que la GABEB est causée par des mutations du gène *COL17A1* (*m/s* 1997, n° 5, p. 726). Chez un nourrisson présentant une atteinte cutanée précoce avec lésions des muqueuses et des ongles très évocateurs, le diagnostic de forme létale de Herlitz avait été porté. Une mutation de *LAMB3* avait été trouvée, mais seulement à l'état hétérozygote [3]. L'évolution se montrant favorable, de nouvelles recherches ont été faites et deux autres mutations ont été découvertes dans le gène *COL17A1* : une transversion T → G dans l'exon 37 (L855X) d'origine paternelle et une transition C → T dans l'exon 51 (R1226X) d'origine maternelle. Des études en immunofluorescence indirecte ont montré une absence de collagène XVII à la jonction dermo-épidermique sur les biopsies cutanées de l'enfant, ainsi qu'une nette diminution de la laminine 5. Chez le sujet normal, la laminine 5 et le collagène XVII sont des composants des hémidesmosomes. Les filaments d'ancrage contiennent de la laminine 5 et le domaine extracellulaire du collagène XVII doit contribuer à la structure de ces filaments puisqu'il est localisé avec la laminine et qu'il se lie avec elle *in vitro* [4]. L'observation de cet enfant prouve que l'absence de collagène XVII ajoutée à une diminu-

tion de 50 % de la quantité de laminaire 5 empêche la formation d'un complexe d'ancrage normal et qu'il en résulte une forme d'épidermolyse bulleuse jonctionnelle intermédiaire entre la forme létale et la forme bénigne. Chez la mère, double hétérozygote pour des allèles nuls *LAMB3* et *COL17A1*, on constate que la diminution de 50 % des produits de ces gènes est tolérée puisque cette femme n'a aucune fragilité cutanée. En revanche, elle a une hypoplasie de l'émail dentaire, anomalie déjà décrite chez des sujets avec mutations hétérozygotes de *COL17A1*. Aucune anomalie dentaire n'a été décrite jusqu'à présent chez des hétérozygotes pour des mutations dans les gènes codant pour la laminaire 5, et pourtant, celle-ci est exprimée dans la membrane basale des améloblastes [5]. Cette observation démontre que, dans ces épidermolyses bulleuses récessives de pronostic très différent, l'isolement d'une seule mutation ne suffit pas pour poser un diagnostic clinique.

[1. Dryja TP, et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 1972-82.]

[2. G. Meneguzzi, et al. *Med Sci* 1993; 9: 387-95.]

[3. Floeth M, Bruckner-Tuderman L. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1530-7.]

[4. Reddy D, et al. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 593.]

■■■ **Hétérogénéité génétique du syndrome de Li-Fraumeni.** Parmi les maladies génétiques caractérisées par une forte prédisposition aux cancers, le syndrome de Li-Fraumeni (LFS), heureusement fort rare, est exemplaire. Dans ces familles où de nombreux membres sont atteints de proliférations malignes diverses (sarcomes, tumeurs cérébrales, leucémies, cancers du sein...), des mutations du gène *TP53*, dont le produit, la pro-

téine p53 joue un rôle essentiel en carcinogénèse, ont été trouvées (*m/s* 1992, n°7, p. 733). Absente dans les cellules au repos, présente en quantité plus ou moins importante dans les cellules proliférantes, inactivée dans plus de 50 % des cancers sporadiques, elle est, en quelque sorte, un des principaux « gardiens du génome », contrôlant le cycle cellulaire et capable de bloquer les lésions de l'ADN en provoquant l'apoptose des cellules lésées (*m/s* 1995, n°3, p. 491 et 1996, n°10, p. 1116). Toutefois, les études moléculaires faites dans plus de 50 familles de LFS [1] montrent que dans 20 % à 30 % des cas, la p53 n'est pas en cause. Après avoir exclu de nombreux gènes [2], on vient de trouver des mutations du gène *CHK2* dans quatre familles de LFS typiques et dans 2/18 cas de malades avec LFS-like chez lesquels aucune mutation de TP53 n'avait été trouvée [3]. Ce gène, *CHK2*, très conservé au cours de l'évolution des espèces, code pour une kinase (*checkpoint kinase 2*) bien connue, chez les levures (*RAD53* de *Saccharomyces cerevisiae* et *pombe*), pour contrôler le cycle cellulaire et bloquer la réplication en cas de dommage de l'ADN. Dans les cellules humaines, *CHK1* et *CHK2* peuvent phosphoryler *CDC25C* pour empêcher l'entrée en mitose (sous la dépendance d'ATM, le produit du gène muté dans l'ataxie-télangiectasie). Seul *hCHK2* est impliqué, aucune mutation n'ayant été trouvée pour *hCHK1*. De plus, la recherche de mutations de *hCHK2* dans les lignées cellulaires provenant de divers types de cancers s'est révélée presque infructueuse. Le blocage en G1 par mutation de *TP53* ne laisse sans doute que peu de possibilité pour le deuxième contrôle par *CHK2* en G2.

[1. Varley JM, et al. *Br J Cancer* 1997; 76: 1-14.]

[2. Burt EC, et al. *Br J Cancer* 1999; 80: 9-10.]

[3. Bell DW, et al. *Science* 1999; 286: 2528-31.]