

■■■■ **La marenostriane, produit du gène candidat pour la maladie périodique ou fièvre méditerranéenne familiale (FMF).** La FMF est une maladie héréditaire autosomique récessive qui se manifeste par des poussées périodiques de fièvre et d'inflammation des séreuses pouvant conduire à des tableaux de pseudo-péritonite, pseudopleurésie... Elle touche presque exclusivement les populations du pourtour du bassin méditerranéen (*mare nostrum*... d'où le nom donné au produit du gène cloné !) chez lesquelles la fréquence des hétérozygotes peut dépasser 8 % dans certains groupes ethniques. Le diagnostic de cette maladie est difficile et aucun test biologique ne peut encore aujourd'hui apporter d'aide. Le clonage du gène responsable revêt donc un intérêt certain sur le plan tant médical que fondamental. Après cinq années d'efforts les deux Consortiums concurrents pour le clonage du gène de la FMF (gène *MEFV*) – le Consortium israélo-américain et le Consortium français – viennent de publier presque simultanément, respectivement dans *Cell* et *Nature Genetics*, la caractérisation d'un gène candidat dont tout laisse à penser qu'il est responsable de la maladie. Le gène *MEFV* a été localisé en 1992 [1] sur le bras court du chromosome 16, près du télomère. Une étude de plus de 20 marqueurs microsatellites de la région, dans plus de cent familles atteintes, a permis de restreindre l'intervalle où le gène est situé à 250 kb [2]. En outre, l'étude des haplotypes dans certains groupes ethniques a clairement montré l'existence d'un effet fondateur. Dans chaque population la majorité des chromosomes atteints provient d'un très petit nombre d'ancêtres communs (entre un et trois suivant les populations). Sur un plan historique, le plus intéressant est que certains de ces chromosomes sont communs aux différents groupes ethniques, ce qui montre qu'une grande partie des patients Arabes du Maghreb,

Juifs Séfarades, Turcs et Arméniens sont issus d'ancêtres communs. La quête du gène s'est avérée laborieuse. Le Consortium français, constitué du Généthon (dirigé par Jean Weissenbach à Évry), de l'équipe d'Isabelle Touitou (Laboratoire CNRS de Jacques Demaille à Montpellier) et de l'équipe de Gilles Grateau et Marc Delpech (Institut Cochin de Génétique Moléculaire à Paris), a séquencé la presque totalité de l'intervalle de 250 kb où est situé le gène [3]. Cela a permis de découvrir un grand nombre de marqueurs microsatellites et bi-alléliques dont l'analyse dans les familles a permis de diminuer la taille de l'intervalle critique qui s'est alors limitée à 60 kb. En combinant les études de recherches informatiques des séquences codantes (programmes GRAIL, FGFNEH, GENIE), la sélection d'ADNc et la capture d'exons, trois gènes ont été caractérisés dans cet intervalle. Le premier code pour un récepteur olfactif qui contient des polymorphismes de séquences, mais dont aucun ne ségrège avec la maladie. Le second code pour une protéine à doigt de zinc de type C2-H2. Aucune variation de séquence n'a pu être caractérisée dans la partie codante de ce gène. Enfin, le troisième code pour une protéine nouvelle dont l'analyse de la séquence ne permet pas de déduire de fonction potentielle. Seule la moitié 3' de l'ADNc correspondant a pu être clonée ; la protéine déduite présente des similitudes de séquence avec la protéine Rfp dont le prototype est la *RET finger protein*, avec la butyrophiline, une protéine à doigt de zinc se fixant à l'ADN, à la protéine RPT1 de la souris et à l'antigène A du syndrome de Sjögren. Fait capital, quatre variations de séquence ségrégeant avec la maladie ont été caractérisées et n'ont pas été retrouvées dans les chromosomes des sujets sains des familles atteintes, ni chez plus de 300 sujets d'origines ethniques différentes. Ils s'agit de mutations faux-sens conservatrices (Met→Val en position 390,

Met→Ile en 390, Val→Ala en 422 et Met→Ile en 376). Le gène et les mutations trouvées par le Consortium concurrent sont les mêmes [4]. Chacune de ces quatre mutations est associée à un haplotype ancestral différent. Même s'il n'y a pas encore de preuve définitive que ce gène est bien le responsable de la FMF, tous les résultats obtenus à ce jour confortent cette hypothèse. Il s'agit-là d'un des rares exemples de réussite de clonage positionnel de gène pour lequel il n'existe aucune mutation à effet obligatoirement délétère (codon stop, décalage du cadre de lecture, mutation non conservatrice, par exemple), et c'est principalement ce qui explique qu'il ait fallu tant de temps et d'efforts pour aboutir. Il montre bien à quel point, dans l'état actuel de la technologie, le travail sera difficile pour les maladies polygéniques.

- [1. Pras E, *et al.* *N Engl J Med* 1992 ; 326: 1509-13.]
- [2. The French Consortium. *Am J Hum Genet* 1995 ; 59: 603-12.]
- [3. The French Consortium. *Nature Genet* 1997 ; 17: 25-31.]
- [4. The International FMF Consortium. *Cell* 1997 ; 90: 1-20.]

