

Maladies génétiques et thérapie génique

Notre livraison mensuelle d'informations concernant les maladies génétiques est presque habituelle, marquée par l'abondance... et la place croissante des mécanismes liés à l'instabilité génétique : amplification de triplets, sites fragiles. La nouveauté vient des perspectives de thérapie génique... avec, enfin, une bonne nouvelle : le potentiel régénératif des hépatocytes est tel qu'un petit nombre de cellules protégées d'un défaut entraînant la destruction du foie peut suffire à repeupler celui-ci avec des cellules saines. Dans l'avenir, des moyens pourraient être développés pour remplacer à volonté les hépatocytes d'un foie malade par des hépatocytes corrigés ou, plus généralement, pour implanter dans le foie un grand nombre d'hépatocytes génétiquement modifiés pour sécréter une protéine d'intérêt. Peut-être cette modification pourrait-elle être, dans un avenir proche, la correction précise du gène muté grâce à l'introduction d'une méthode révolutionnaire de mutagenèse ciblée in situ de grande efficacité, utilisant un oligonucléotide chimérique ADN/ARN, aux extrémités closes, en « haltère ».

La composante génétique des maladies inflammatoires du tube digestif

Les maladies inflammatoires du tube digestif (MITD) sont des affections relativement fréquentes de l'adulte jeune dont la prévalence estimée est supérieure à 1/1 000 dans la population générale [1]. Elles sont caractérisées par une inflammation chronique de l'intestin [2, 3]. Deux entités anatomo-cliniques principales peuvent être distinguées : la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn (*Tableau I*). Si, le plus souvent, le diagnostic différentiel entre maladie de Crohn et rectocolite hémorragique, est facile, il faut cependant noter que dans près de 10 % des cas, la classification reste difficile.

Dans ces désordres, les cellules immunitaires de la muqueuse digestive malade sont activées et leur nombre augmenté. La réponse humorale associe une augmentation de la concentration des IgG, des anomalies de production des IgA et la synthèse d'autoanticorps. L'activation des cellules T entraîne une importante production de nombreuses cytokines, responsable, entre autres, du recrutement et de l'activation des cellules phagocytaires (pour revue voir [3, 4]). Ces manifestations sont considérées comme le reflet d'une réponse anormale du système immunitaire épithélial à une stimulation antigénique locale. Cependant, malgré une connaissance de plus en plus détaillée des lésions, le mécanisme inaugurant la survenue de l'inflammation reste hypothétique [5].

Plusieurs agents infectieux spécifiques ont été suspectés. Le rôle des mycobactéries dans la maladie de Crohn a été initialement évoqué devant la ressemblance entre cette dernière et deux maladies : la tuberculose intestinale humaine et la maladie de Johne des bovins (due à

Mycobacterium paratuberculosis). Des mycobactéries ont pu être isolées de tissus lésés à plusieurs reprises, mais cet isolement est inconstant et les essais thérapeutiques à visée antibactérienne décevants [6, 7]. Plus récemment, l'hypothèse d'une infection par le virus de la rougeole dans la maladie de Crohn a été avancée. Deux observations sont en accord avec cette hypothèse : la présence du virus morbillieux dans les lésions intestinales [8] et l'augmentation du risque de développer une maladie de Crohn chez les sujets vaccinés contre la rougeole [9]. Enfin, le rôle d'antigènes intraluminaux non spécifiques de la flore résidente de l'intestin a été évoqué devant l'influence du flux fécal dans le déclenchement des poussées de la maladie.

À côté de l'implication d'agents de l'environnement dans la maladie, l'existence de facteurs endogènes est probable. Une augmentation de la perméabilité intestinale reste débattue pour la maladie de Crohn. En réalité, la distinction entre anomalies primitives et secondaires est extrêmement difficile. En effet, l'équilibre immunitaire au niveau de la muqueuse résulte de l'interaction constante entre les antigènes intraluminaux, les cellules épithéliales, les lymphocytes intraépithéliaux et ceux du chorion. Ainsi, par exemple, une augmentation de la perméabilité intestinale peut aussi bien être la cause de la réaction inflammatoire que la conséquence d'une production accrue d'interféron gamma. De même, la présence d'un agent infectieux spécifique peut être le facteur déclenchant de l'inflammation ou seulement le reflet du déséquilibre de l'écosystème bactérien local que celle-ci engendre.

Tableau I	
PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES ANATOMOCLINIQUES DISTINGUANT MALADIE DE CROHN ET RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE [18]	
Maladie de Crohn	Rectocolite hémorragique
Topographie des lésions	
<ul style="list-style-type: none"> • Tout le tube digestif peut être atteint • Lésions segmentaires et focales 	<ul style="list-style-type: none"> • Seul le colon et le rectum sont atteints • Lésions continues remontant plus ou moins haut à partir du rectum
Histologie	
<ul style="list-style-type: none"> • Lésions transmursales • Granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires (50 % des cas) 	<ul style="list-style-type: none"> • Lésions superficielles, muqueuses et sous-muqueuses • Abscesses cryptiques fréquents • Diminution de la mucosécrétion
Signes cliniques habituellement révélateurs	
<ul style="list-style-type: none"> • Douleurs abdominales et diarrhée 	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée sanglante

La recherche de facteurs endogènes primitifs par une approche génétique des MITD permet en partie de contourner ces difficultés. En effet, l'existence d'une prédisposition héréditaire aux MITD est actuellement largement documentée [10]. Initialement suggérée par les regroupements ethniques et familiaux de MITD, cette hypothèse a été fortement étayée, pour la maladie de Crohn, par l'observation d'un taux de concordance chez les jumeaux monozygotes significativement supérieur à celui des jumeaux dizygotes [11].

Partant de cette « piste » génétique, plusieurs résultats importants ont été rapportés. Les MITD ont été associées à de nombreuses maladies pour lesquelles une altération génétique est suspectée ou admise (Tableau II). On notera que ces maladies sont pour la plupart associées à des anomalies du système immunitaire et qu'une association avec certaines molécules HLA y est parfois reconnue (*m/s n° 5, vol. 10, p. 603*). Ces associations morbides, fruits de l'observation clinique, n'ont cependant pas actuellement permis d'identifier des gènes ou des régions gé-

tiques intervenant plus largement dans une susceptibilité aux MITD.

Les méthodes génétiques appliquées aux MITD ont surtout porté sur l'analyse de gènes candidats. Plusieurs études d'association ont comparé, dans des groupes de malades et de sujets sains, la prévalence d'allèles de gènes polymorphes participant à la réaction immunitaire. Pour la maladie de Crohn, une association avec les molécules HLA DR1 et DQ5 semble devoir être retenue [12, 13]. Au contraire, la rectocolite hémorragique a été associée aux molécules HLA DR2 [14]. La rectocolite hémorragique a aussi été associée à un polymorphisme de restriction du gène de la chaîne β du récepteur T lymphocytaire dans une population japonaise et à un polymorphisme du gène de l'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1, situé sur le chromosome 2 [15].

Récemment, une démarche de localisation de gènes de susceptibilité à la maladie de Crohn, par analyse de liaison génétique, portant sur l'ensemble du génome, a été entreprise [16]. Cette étude, mettant à profit les marqueurs très poly-

morphes développés par le Génethon et des méthodes d'analyse non paramétriques, a permis d'identifier un *locus* de prédisposition à la maladie de Crohn dans la région péricentromérique du chromosome 16 et nommé *IBD1* (pour *inflammatory bowel disease 1*). Dans cette région, plusieurs gènes apparaissent comme des candidats potentiels. Il s'agit de récepteurs membranaires du lymphocyte: les intégrines CD11 comprenant le récepteur du complément de type 3 (C3R) impliqué dans l'adhérence aux mycobactéries, la sialoprotéine (SPN) participant à l'adhérence des leucocytes, la molécule CD19 du lymphocyte B et enfin le récepteur de l'interleukine 4. La recherche de variants de ces gènes devrait permettre d'étayer leur éventuelle intervention dans la maladie de Crohn.

De manière inattendue, à de multiples reprises, la génétique des MITD a bénéficié du développement de modèles animaux (*m/s n° 12, vol. 9, p. 1427*). En effet, différentes manipulations génétiques ont abouti à la production d'animaux atteints d'inflammation chronique du tube digestif (Tableau III). Cependant, les caractères anatomocliniques des maladies développées par les animaux transgéniques varient entre eux et sont parfois éloignés de ceux observés tant pour la maladie de Crohn que pour la rectocolite hémorragique.

Il peut néanmoins être surprenant que des manipulations aussi diverses que celles présentées sur le Tableau III conduisent de manière prédominante à des lésions inflammatoires du tube digestif alors que l'équilibre de la réponse immunitaire semble être préservé dans les organes internes. Ces observations témoignent sans doute de la complexité et de la fragilité des mécanismes assurant le maintien de l'équilibre de la réaction immunitaire dans les muqueuses. Elles pourraient aussi s'expliquer par la forte pression antigénique subie par l'intestin. D'ailleurs, pour plusieurs modèles animaux, l'exclusion des agents infectieux intraluminaux entraîne une atténuation du phénotype. Il est d'autre part intéressant de noter que dans certains de ces modèles, la variabilité du phénotype selon le fond

Tableau II

MALADIES AYANT ÉTÉ RAPPORTÉES ASSOCIÉES AUX MITD

Syndrome de Turner
 Maladie d'Hermansky-Pudlak
 Mucoviscidose
 Angioedème héréditaire
 Déficit en C2
 Déficit en pièce sécrétoire des IgA
 Syndrome de Chediak-Higashi
 Glycogénose de type Ib
 Spondylarthrite ankylosante
 Sclérose en plaques
 Maladie cœliaque

Tableau III

MODÈLES ANIMAUX DE MITD OBTENUS
PAR MANIPULATIONS GÉNÉTIQUES

Rat portant un transgène HLA B27 humain	[19]
Souris invalidée pour les chaînes α ou β du récepteur T à l'antigène	[20]
Souris invalidée pour les gènes HLA de classe II	[20]
Souris invalidée pour l'interleukine 2	[21]
Souris invalidée pour l'interleukine 10	[22]
Souris invalidée pour la protéine G α 2	[23]
Souris chimérique avec cadhérines entérocytaires modifiées	[24]

génétique suggère l'existence de gènes modificateurs du phénotype.

La multiplicité des gènes ou régions chromosomiques identifiées à travers les différents syndromes génétiques, les études de déséquilibre de liaison et les modèles animaux sont en faveur de l'existence chez l'homme de plusieurs *loci* de prédisposition aux MITD. Pour la maladie de Crohn, l'étude de liaison génétique sur l'ensemble du génome confirme ce point de vue: le *locus IBD1* ne contribue que pour une faible part à l'augmentation du risque relatif observé chez les apparentés [16]. Cependant, le nombre de gènes impliqués dans la prédisposition aux MITD est vraisemblablement faible. La forte prévalence de MITD chez les enfants issus de parents tous deux atteints de MITD (de l'ordre de 50 % après l'âge de 20 ans) [17] est compatible avec ce nombre restreint. De plus, les facteurs de prédisposition à la rectocolite hémorragique et à la maladie de Crohn doivent être en partie communs comme en témoigne

l'observation d'agrégation dans les mêmes familles des deux formes de MITD. Ainsi, comme le diabète, les MITD paraissent être de bons modèles pour aborder l'étude des maladies à composante génétique complexe ■

Jean-Pierre Hugot

Laboratoire de génétique des tumeurs, Inserm U.434, Institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75005 Paris, et service de gastroentérologie, Hôpital R. Debré, Paris, France.

**Pierre Laurent-Puig
Gilles Thomas**

Laboratoire de génétique des tumeurs, Inserm U.434, Institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75005 Paris, France.

RÉFÉRENCES

1. Cortot A, Colombel JF, Gower-Rousseau C. Epidémiologie et génétique des maladies inflammatoires cryptogénétiques. *médecine/sciences* 1993; 9: 868-74.
2. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991; 325: 928-37.
3. MacDermott RP, Lichtenstein GR, Izutani R, Muraki T. Anomalies du système immunitaire de la muqueuse au cours des maladies inflammatoires de l'intestin. *médecine/sciences* 1993; 9: 853-9.
4. Jacquot S, Boumsell L, Bensussan A, Modigliani R. Anomalies du système immunitaire dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Gastroenterol Clin Biol* 1994; 18: 945-53.
5. Targan SR, Murphy LK. Clarifying the causes of Crohn's. *Nature Med* 1995; 1: 1241-3.
6. Sartor RB. Mycobacterium paratuberculosis in Crohn's disease. In: Tytgat GNJ, Bartelsman JFWN, van Deventer SJH, eds. *Inflammatory bowel diseases, Falk symposium 85*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1995: 425-8.
7. Lemann M. Traitement des maladies inflammatoires de l'intestin: état actuel et perspectives. *médecine/sciences* 1993; 9: 875-83.
8. Lewin J, Dhillon AP, Sim R, Mazure G, Pounder RE, Wakefield AJ. Persistent measles virus infection of the intestine: confirmation by immunogold electron microscopy. *Gut* 1995; 36: 564-9.
9. Thompson NP, Montgomery SM, Pounder RE, Wakefield AJ. Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease? *Lancet* 1995; 345: 1071-4.
10. Hugot JP, Laurent-Puig P, Thomas G. Génétique des maladies inflammatoires du tube digestif. *Gastroenterol Clin Biol* 1995; 19: 890-8.
11. Tysk C, Lindberg E, Järnerot G, Flodérus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1988; 29: 990-6.
12. Toyoda H, Wang SJ, Yang HY, Redford A, Magalong D, Tyan D, McEldree CK, Pressman SR, Shanahan F, Targan SR, Rotter JL. Distinct associations of HLA class II genes with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1993; 104: 741-8.
13. Danze PM, Colombel JF, Jacquot S, Loste MN, Heresbach D, Ategbro S, Périchon B, Semana G, Charron D, Cézard JP. Distinct HLA-DR genes are associated with susceptibility and resistance to Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996 (sous presse).

RÉFÉRENCES:

14. Asakura H, Tsuchiya M, Aiso S, Watanabe M, Kobayashi K, Hibi T, Ando K, Tabata H, Sekigush S. Association of the human lymphocyte-DR2 antigen with Japanese ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1982; 82: 413-8.

15. Mansfield JC, Holden H, Tarlow JK, Di Giovine FS, McDowell TL, Wilson AG, Holdsworth CD, Duff GW. Novel genetic association between ulcerative colitis and the anti-inflammatory cytokine interleukin-1 receptor antagonist. *Gastroenterology* 1994; 106: 637-42.

16. Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Olson JM, Lee JC, Beaugier L, Naom I, Dupas JL, van Gossum A, GETAID, Orholm M, Bonaiti-Pellie C, Weissenbach J, Mathew CG, Lennard-Jones JE, Cortot A, Colombel JF, Thomas G. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 1996; 379: 821-3.

17. Bennett RA, Rubin PH, Present DH. Frequency of inflammatory bowel disease in offspring of couples both presenting with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1991; 100: 1638-43.

18. Gibson PR. Anomalies cellulaires de l'épithélium au cours des maladies inflammatoires. *médecine/sciences* 1993; 9: 860-7.

19. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, Tang JP, Taurog JD. Spontaneous inflammatory bowel disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human b2m: an animal model of HLA-B27 associated human disorders. *Cell* 1990; 63: 1099-112.

20. Mombaerts P, Mizoguchi E, Grusby MJ, Glimcher LH, Bhan AK, Tonegawa S. Spontaneous development of inflammatory bowel disease in T cell receptor mutant mice. *Cell* 1993; 75: 275-82.

21. Sadlack B, Merz H, Schorie H, Schimpi A, Feller A, Horak I. Ulcerative colitis-like disease in mice with a disrupted interleukin-2 gene. *Cell* 1993; 75: 253-61.

22. Kühn R, Löhler J, Rennick D, Rejewsky K, Müller W. Interleukin 10 deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell* 1993; 75: 263-74.

23. Rudolph U, Finegold MJ, Rich SS, Hariman GR, Srinivasan Y, Brabet P, Boulay G, Bradley A, Birnbaumer L. Ulcerative colitis and adenocarcinoma of the colon in Gai2-deficient mice. *Nature Genet* 1995; 10: 143-9.

24. Hermiston ML, Gordon JI. Inflammatory bowel disease and adenomas in mice expressing a dominant negative N-Cadherin. *Science* 1995; 270: 1203-7.

* GLOSSAIRE *

Syndrome de Turner : syndrome associant un hypogonadisme et une monosomie totale ou partielle du chromosome X.

Maladie d'Hermansky-Pudlak : maladie autosomique récessive se traduisant par un albinisme oculo-cutané. Un gène a été récemment localisé en 10q25.

Mucoviscidose : maladie génétique autosomique récessive se traduisant par des troubles respiratoires et digestifs. Cette maladie est due à une anomalie du gène CFTR qui code pour un canal chlorure.

Angioedème héréditaire : maladie héréditaire autosomique dominante caractérisée par des œdèmes cutanéomuqueux dont la gravité est liée à la localisation laryngée. Cette maladie est due à une altération du contrôle de l'activation du complément (C1-inhibiteur).

Syndrome de Chediak-Higashi : maladie héréditaire autosomique récessive caractérisée par une hypopigmentation diffuse associée à une photophobie, un nystagmus, une neutropénie, une susceptibilité aux infections et à la survenue de lymphomes malins. Cette maladie serait due à une anomalie des cellules NK.

Maladie cœliaque : maladie caractérisée par une atrophie villositaire jéjunale se traduisant par une diarrhée de malabsorption. Cette maladie a été trouvée associée à certaines molécules HLA de classe II.

Déficit en pièce sécrétoire des IgA : déficit rare ayant été associé à des diarrhées chroniques.

Déficit en C2 : déficit le plus fréquent de la voie du complément (1/10 000). Ce déficit a été associé à des maladies auto-immunes.

Spondylarthrite ankylosante : rhumatisme axial fréquemment associée au groupe HLA B27.

Sclérose en plaques : maladie dégénérative des gaines de myéline du système nerveux central. Une prédisposition génétique complexe est probable.

Glycogénose de type Ib : maladie de surcharge caractérisée par une anomalie de la glycogénolyse (déficit fonctionnel en activité glucose-6 phosphatase). La maladie se traduit par des hypoglycémies et des infections récurrentes.

TIRÉS À PART

G. Thomas.