

# RECENTS DEVELOPPEMENTS DE LA GENETIQUE EN PATHOLOGIE HUMAINE

DEMINATTI Marc-Marie

Genétique Humaine et Pathologie Foetale - Faculté de Médecine de Lille - 1, Place de Verdun - 59045 LILLE Cedex

La démarche du médecin face à une pathologie est successivement d'en établir la nature, la cause, le mécanisme, la thérapeutique, la prévention et l'épidémiologie. Il en est de même face à une pathologie génomique reconnue ou non comme telle, qui peut avoir un caractère familial ou être sporadique. Il s'agit alors de mettre en oeuvre les méthodes adéquates d'analyse directe ou indirecte du génome, qui permettront d'établir et de préciser la relation entre les manifestations phénotypiques spécifiques (cliniques et biologiques) constatées ou recherchées, et une modification spécifique et permanente de la structure ou de la position voire l'absence d'une portion génomique. Cette modification génomique, en plus de ses conséquences fonctionnelles, présente le caractère d'être transmissible et de se perpétuer selon les règles soit de l'hérédité germinale soit de la multiplication clonale.

Se poseront les problèmes, tout d'abord, des possibilités thérapeutiques médicales ou chirurgicales, sachant que le traitement direct de la lésion génomique reste à ce jour un objectif, puis de la prévention : laquelle repose sur des enquêtes familiales et épidémiologiques et aussi sur des moyens d'analyse directe ou indirecte du génome comme dans le diagnostic prénatal.

Les développements récents de la génétique en pathologie humaine résultent autant de l'application à cette pathologie de techniques déjà connues des généticiens moléculaires et des cytogénéticiens, que de la rapidité actuelle des moyens de communication qui facilitent le rapprochement des hommes de formation parfois très différente, la confrontation des résultats et la rapide diffusion des idées et des techniques.

La cytogénétique pathologique humaine a commencé son développement en 1959 avec J. LEJEUNE qui a établi la relation entre le phénotype mongolien et la trisomie 21. Aujourd'hui, c'est dans un impressionnant Atlas de 489 pages remis régulièrement à jour, que J. De GROUCHY et C. TURLEAU (1) ont répertorié les différents phénotypes et aberrations chromosomiques correspondantes actuellement connus.

Les applications des techniques de banding pour l'étude systématique du caryotype et les méthodes d'analyse fine des chromosomes despiralisés permettent de déceler des délétions d'ADN d'une taille de  $10^4$  kb (1 kb = 1000 bases). Nous sommes malgré tout bien au-dessous de la taille moyenne des gènes qui va de 2 à 10 kb, lesquels ne sont décelables que par des techniques de génétique moléculaire.

Une ancienne technique, l'histoauto-radiographie, est remise à l'honneur puisqu'elle permet de préciser la localisation chromosomique de fragments d'ADN qui ont été isolés et dont la fonction est ou non connue mais qui serviront de sondes moléculaires : ceci grâce à leur marquage par du  $^3\text{H}$  ou du  $^{14}\text{C}$  et hybridation sur lames histologiques avec des cellules métaphasiques. C'est aussi avec cette méthode que les auteurs, en utilisant des marqueurs d'ADN de localisation connue, ont analysé les translocations tant constitutionnelles qu'acquises.

C'est en cancérologie que les développements de la cytogénétique sont les plus spectaculaires, puisque plus de 125 remaniements structuraux ont été répertoriés dans

les tumeurs bénignes et malignes. En effet, comme en pathologie chromosomique constitutionnelle, il s'agit d'établir la nature du ou des remaniements chromosomiques observés et leur relation avec les processus néoplasiques. Ainsi la spécificité de la translocation (9, 22) et chromosome Ph sont bien établis pour la LMC-Ph<sup>+</sup> ; la t(8, 21) se retrouve dans certaines leucémies aiguës type LAM2 ; la t(15, 17) de la leucémie aiguë promyélocytaire type LAM3 ; le lymphome de Burkitt s'accompagne d'une translocation soit t(8, 14) soit t(2, 8) soit t(8, 22). Des remaniements chromosomiques particuliers ont aussi été observés dans des tumeurs solides malignes et même bénignes comme le lipome, le méningiome, la tumeur mixte de la glande salivaire, le leiomyome utérin. Les résultats des études menées dans ce domaine nous amènent à constater que tous les chromosomes sont impliqués dans les différents processus néoplasiques, à l'exception de l'Y.

Ce sont les translocations qui en premier lieu ont retenu l'attention car les points de cassure intéressent souvent des sites d'oncogènes, de facteurs de croissance ou de leurs récepteurs ; par exemple dans la t(9, 22) de la LMC-Ph<sup>+</sup>, il existe un transfert de l'oncogène cellulaire c-abl du 9 en 22q11 dans la zone de cassure dite bcr (break cluster region) du 22 ; de même, dans les t(8, 22) ou t(2, 8) ou t(8, 14) du lymphome de Burkitt, les points de cassure correspondent pour le 8 à la localisation de l'oncogène cellulaire c-myc et pour les 2, 14 et 22 aux gènes de l'immunoglobuline.

De nombreux travaux actuels portent sur l'existence, dans les formes cliniques d'une même affection, de remaniements génomiques spécifiques. Ainsi, à l'échelle moléculaire, les résultats de LEIBOWITZ (6) tendent à démontrer une variation du point de remaniement dans la zone bcr suivant le stade évolutif de la LMC-Ph positive.

Il est difficile de quitter le domaine de la cancérologie sans évoquer les développements récents et prometteurs des liens entre la génétique et la cancérologie. En effet, KNUDSON (4), en étudiant le rétinoblastome héréditaire a formulé l'hypothèse du double évènement mutationnel, l'un germinale initial, l'autre somatique secondaire, situé en 13q14, pour expliquer la prédisposition cancéreuse. Le modèle a été repris pour la tumeur de WILMS, le neurinome de l'acoustique, la cancérisation dans la polyposose recto-colique et plus récemment par SOBOL et LENOIR (7) pour les formes familiales du cancer médullaire de la thyroïde.

Ces résultats ont été obtenus par suite du développement de ce qui est appelé "la génétique inverse". En effet, habituellement, on part de la première expression analysable du gène, par exemple la protéine comme dans les hémoglobinopathies, puis connaissant la protéine, on isole l'ARN messager qui sert de modèle pour synthétiser son ADN complémentaire (ADNc) qui n'est autre que le gène qui peut être ainsi isolé. Rappelons que les notions d'introns et d'exons résultent de la comparaison de la structure moléculaire de l'ARN messager, de l'ADNc et du gène isolé correspondant. "La génétique inverse" part du caractère héréditaire de la maladie sans que l'on en connaisse le mécanisme ni la nature de la molécule en cause. On réalise alors une recherche des liaisons génétiques entre la maladie et des marqueurs dont la localisation chromosomique connue permet ainsi de situer le gène de la maladie sur un



chromosome donné et d'en préciser la position sur ce dernier. Les marqueurs génétiques actuellement les plus utilisés sont les RFLP's (Restriction Fragment Length Polymorphisms) qui sont des fragments d'ADN obtenus par digestion enzymatique. Ces RFLP's sont détectés par la présence de zones ayant une homologie de séquence de leurs bases nucléiques avec des sondes d'ADN, lesquelles sont des fragments de localisation chromosomique connue, que l'on peut obtenir en quantité suffisante par génie génétique et que l'on peut marquer, permettant ainsi leur repérage sur les électrophorèses d'ADN.

Les applications de ces méthodes de génétique moléculaire s'étendent de plus en plus au **diagnostic prénatal**, mais elles restent limitées aux familles à risque donc déjà connues comme dans le cas de la mucoviscidose (2, 8). Dans ce domaine, le développement des moyens d'examen biologiques du fœtus continue son extension : citons la biopsie de villosités chorales (BVC) entre la 9 et 12<sup>e</sup> semaine, qui permet une étude cytogénétique très rapide, ainsi que les analyses enzymatiques et de l'ADN. La ponction de sang fœtal au cordon réalisable tardivement à ses indications bien codifiées. L'amniocentèse précoce reste toujours la méthode préférée.

L'établissement de la **carte génique humaine** (3) continue inexorablement son avancée si l'on en juge par l'augmentation progressive de l'épaisseur des volumes rapportant les résultats des conférences internationales sur la carte génique humaine : en 1973, le tableau des localisations géniques tient sur une page ; en 1987, 4 pages sur 2 colonnes pour la seule liste des génopathies ; 1208 gènes marqueurs auxquels il faut ajouter 104 sites chromosomiques fragiles et plus de 2100 fragments d'ADN sont répertoriés. A ce jour, 610 gènes humains ont été clonés.

Alors que la **prévention** de la pathologie génomique transmise ou acquise voit ses possibilités s'étendre grâce au diagnostic prénatal, grâce aux méthodes de détection d'une prédisposition comme dans le cas du cancer médullaire de la thyroïde, les **moyens thérapeutiques**

dont on dispose à ce jour, resteront longtemps limités à la symptomatologie malgré l'emploi d'audacieuses techniques telles que les transplantations hépatiques dans certaines maladies héréditaires du métabolisme hépatique, et cardio-pulmonaires dans la mucoviscidose. Il est certain que si les constants progrès de nos connaissances et l'importance des moyens mis en oeuvre pour aborder la pathologie génomique, permettent tous les espoirs quant à la **thérapeutique**, que dire de l'observation rapportée récemment par NOWELL et Coll. (5) qui concerne une enfant ? Une LMC a été diagnostiquée en 1960 chez cette enfant de 9 ans, qui a fait partie des patients de la publication princeps sur le chromosome Ph présentée par l'auteur en 1961. Toujours en vie après 27 ans, les auteurs concluent "the chromosomal and molecular data provide no obvious explanation for her remarkably prolonged survival".

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 - J. De GROUCHY, C. TURLEAU Atlas des maladies chromosomiques. 2<sup>e</sup> ed. Masson edit., 1982, 489 p.
- 2 - F. FONTAINE, F. VASSEUR, J.B. SAVARY, J. COUSIN, M. DEMINATTI. Le diagnostic antenatal de la mucoviscidose : intérêt des marqueurs d'ADN. La Presse Médicale, 20 Décembre 1986, 15, n° 45.
- 3 - Human Gene Mapping 9. Cytogenetics and Cell genetics, 46, (1987).
- 4 - A.G. Jr KNUDSON Mutation and cancer : statistical study of retinoblastome. P.N.A.S., USA, 68 820, (1971).
- 5 - P.C. NOWELL, J. LAIRD, A. WEISS, R. KUZROCK. Historical communication : Philadelphia positive chronic myelogenous leukemia followed for 27 years. Cancer Genet. Cytogenet. 34, p 57-61 (1988).
- 6 - K. SCHAEFER-REGO, K. DUDEH, D. POPENOE, Z. ARLIN, Y. MEARS, A. BAND, D. LEIBOWITZ. CML patients in blast crisis have break points localized to a specific region of the bcr. Blood, 70, p 448-455 (1987).
- 7 - H. SOBOL, A. SALVETTI, C. BONNARDEL, G. LENOIR, (G.E.T.C.) Screening M.E.N. II A using DNA markers. The Lancet i 62, (1988).
- 8 - F. VASSEUR, F. FONTAINE, J.B. SAVARY, J.L. LAI, M.M. DEMINATTI. Diagnostic antenatal de mucoviscidose par sondes d'ADN 3<sup>e</sup> Colloque d'animation de la recherche Génétique moléculaire et Pathologie. Le Touquet, 18-20 Septembre 1987.

**CLINIQUE MEDICALE « LA MAISON FLEURIE »**  
411, Avenue du Maréchal Leclerc - 59155 FACHES THUMESNIL - Tél. 20 96 15 80

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| <b>AFFECTIONS<br/>MEDICALES</b> | Examens systématiques - Bilans - Régimes - Cures d'isolement, de repos, de sommeil - Désintoxications - Convalescences - Réadaptation. |
| <b>SYSTEME NERVEUX</b>          | Grand confort - Parc - Salons (Etablissement neuf - Chambres avec téléphone, salle de bain, WC).                                       |
| <b>COEUR ET VAISSEAUX</b>       | <b>OUVERTE A TOUS LES MEDECINS.</b> Les familles peuvent accompagner leurs malades. Contagieux non admis.                              |

Autoroute A1 LILLE-PARIS : Echangeur LESQUIN-AEROPORT - RN 17 vers Ronchin-Lille-Lieudit Moulin de Lesquin - Bus TCC n° 50 (arrêt Moulin de Lesquin) ou n° 53 (arrêt Destoop).