

■■■■ **Mus musculus prend des risques.** Le premier gène humain impliqué dans une pathologie de la ligne médiane a été isolé récemment (*m/s n° 2, vol. 14, p. 235*). Des mutations de ce gène (*MIDI*) ont été retrouvées, en effet, chez des malades atteints de syndrome d'Opitz [1] dans plusieurs familles non apparentées. *MIDI* appartient à la famille de gènes codant pour des protéines à boîte B, qui agissent comme régulateurs transcriptionnels. Ainsi, chez le xénope, un membre de cette famille (*Xnf7*) contrôle, au cours des premiers stades de développement, l'établissement de l'axe longitudinal de l'embryon. Le groupe ayant découvert *MIDI* a isolé par la suite le gène murin (*Mid1*) afin d'étudier son expression temporo-spatiale sur coupes d'embryon de souris par hybridation *in situ*. [2]. Ubiquitaire au cours des premiers stades de développement, son expression se maintient très fortement dans divers tissus (système nerveux, oro-pharynx, œsophage, trachée entre autres) dont la formation est perturbée dans le syndrome d'Opitz, comme on pouvait s'y attendre. La surprise est venue d'ailleurs, en comparant le fonctionnement du gène *Mid1* dans différentes espèces de souris. Alors que le gène humain, lié à l'X, localisé en Xp22.3, est soumis à l'inactivation et n'a pas d'équivalent sur l'Y, le gène murin, lui, est localisé dans la région pseudo-autosomique (PAR), échappe à l'inactivation et possède un équivalent sur l'Y, du moins chez *mus musculus* et dans certaines lignées d'élevage (C57BL/6). Fait plus surprenant encore, l'échange obligatoire survenant dans la région PAR1 au cours de la spermatogénèse peut entamer l'intégrité du gène, et, conséquences de *crossing over* inégaux, il n'est pas rare d'observer, dans la descendance, des souris monosomiques ou trisomiques pour *Mid1*. Ainsi, des gènes importants peuvent être malmenés dans l'échange obligatoire de la région PAR1, ce qu'on était loin de

souçonner. Du moins chez *mus musculus*, car pour lors, il serait déraisonnable de vouloir généraliser cette constatation. Il semble en effet que le gène *Mid1* ait été spécifique de l'X chez les ancêtres des rongeurs actuels, comme il l'est encore aujourd'hui chez *mus spretus* et probablement chez l'ensemble des primates et que sa situation dans la région PAR chez *mus musculus* soit un événement récent. On progresse donc dans l'étude comparative des régions PAR de *mus musculus* et de *mus spretus* et l'étude du comportement du gène *MIDI* chez les mammifères promet d'être instructive.

[1. Lacombe D. *Med Sci* 1996; 12: 825-30.]

[2. Dal Zotto L, et al. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 489-99.]

■■■■ **Le syndrome de Townes-Brocks, encore une hedgehogopathie probable.** Décrit par Townes et Brocks, ce syndrome (TBS) polymalformatif rare, transmis en dominance, est cliniquement identifiable parce qu'il associe des anomalies des oreilles (avec fistule préauriculaire et parfois surdité) et des mains (pouces dupliqués et/ou digitalisés), avec des malformations urogénitales. Une indication précieuse pour la localisation du gène fut apportée par Françoise Serville, avec le groupe de génétique clinique de Bordeaux, qui observa un TBS chez un enfant porteur d'une translocation (5;16) apparemment équilibrée [1]. Or, précisément au site du point de cassure, en 16q21.1, se trouve un gène codant pour un facteur de transcription à doigt de zinc, très conservé au cours de l'évolution, et qui pouvait faire un excellent candidat : *SALL1* (ou anciennement *HSAL1*) [2]. Son analogue chez la drosophile (*spalt*), a été le premier connu et intervient dans le développement des régions céphalique et caudale; il est la cible des

gènes *dpp*, codant pour des analogues du TGFβ/BMP, mis en route après activation de la voie de signalisation *hedgehog* (*m/s n° 3, vol. 13, p. 402*). Il est probable que les gènes analogues sont habituellement contrôlés par cette même voie puisque, tout récemment, l'activation par *Sonic hedgehog* fut retrouvée chez un poisson [3]. L'équipe allemande qui isola *SALL1* vient de démontrer qu'effectivement ce gène est bien impliqué dans le TBS [4]. Dans deux familles non apparentées, des mutations laissant prévoir un codon stop prématuré responsable de la perte du domaine de liaison à l'ADN furent observées chez tous les malades. Voici donc un nouveau syndrome malformatif humain dû à un gène codant pour un facteur de transcription [5]. Il reste maintenant à étudier le rôle de *SALL1* dans le développement humain. D'après les malformations, qui sont nombreuses dans le TBS, il pourrait intervenir, principalement entre la 5<sup>e</sup> et la 8<sup>e</sup> semaine, sur de nombreux tissus. Chez la souris, ce n'est pas *Shh* qui intervient dans le développement rénal mais un autre gène de la famille, *Indian hedgehog*, par l'intermédiaire de BMP7; comme l'agénésie rénale est un des symptômes les plus sévères du TBS, il sera intéressant de voir si la régulation, chez l'homme, s'effectue, elle aussi, par cet autre membre de la famille (*m/s n° 10, vol. 12, p. 1111*).

[1. Serville F, et al. *Genet Couns* 1993; 4: 109-12.]

[2. Kohlhase J, et al. *Genomics* 1996; 38: 291-8.]

[3. Köster R, et al. *Development* 1997; 124: 3147-56.]

[4. Kohlhase J, et al. *Nat Genet* 1998; 18: 81-3.]

[5. Lacombe D. *Med Sci* 1996; 12: 825-30.]

■■■■ **Hairless : un gène tiré par les cheveux.** Symbole de force pour les hommes, parure naturelle pour les

femmes, la chevelure fut longtemps perçue comme un attribut précieux. Il suffit d'évoquer Absalon, Samson, Vercingétorix ou encore les rois «chevelus», ces Mérovingiens dont l'abondante toison symbolisait la royauté. Ces temps sont révolus, et pourtant, pour éviter la calvitie, les hommes d'aujourd'hui sont prêts à payer des sommes démentielles : plus d'un milliard de dollars chaque année aux États-Unis, pour des traitements plus ou moins efficaces, à moins qu'ils ne recourent à des prothèses de tous poils. Aussi la découverte d'un gène dont dépend le système pileux, et dont la perte rend le sujet complètement glabre, ne peut laisser indifférent. Tout a commencé en 1993 avec une grande famille pakistanaise dans laquelle neuf hommes et quatre femmes étaient atteints d'une alopecie isolée, sans aucune autre manifestation clinique (à la différence des dysplasies ectodermiques) (*m/s n° 11, vol. 12, p. 1278*). Bien qu'il existe des follicules pileux à la biopsie du cuir chevelu, l'absence de poils sur le corps, et de cheveux sur le scalp est totale, d'où le nom d'*alopecia universalis* donné à cette rare maladie génétique de transmission autosomique récessive dont quelques familles atteintes, le plus souvent consanguines, ont été répertoriées dans le monde [1]. Afin de trouver une localisation, en l'absence de toute indication, les auteurs ont exploré l'ensemble du génome à l'aide de plusieurs centaines de marqueurs polymorphes et analysé plus finement les régions que les malades de cette grande famille consanguine avaient reçues en commun (cartographie par homozygotie) jusqu'à ce qu'un locus soit trouvé en 8p21-22 [2]. Parallèlement, ils recherchèrent quelle mutation chez la souris pouvait éventuellement correspondre à l'alopecie *universalis* humaine. Bien que la souris *hairless* présentât, outre l'absence de poils, un trouble du développement du thymus et une sensibilité augmentée aux rayonnements, c'est vers ce gène qu'ils se tournèrent en recherchant l'ana-

logue humain à partir des séquences connues de l'ADNc du gène murin. Bien leur en prit, car ils purent constater que le gène humain *hairless* co-localise en 8p21-22 avec l'alopecie *universalis*. Après avoir déterminé l'ensemble de la séquence codante du gène humain, l'analyse de celle-ci dans la famille atteinte montra la présence, chez tous les malades, à l'état homozygote, d'une transition A → G à la position 1022 entraînant la transformation d'une thréonine en alanine dans la région carboxy-terminale de la protéine déduite [3]. Il est probable que le gène *hairless* code pour un facteur de transcription à doigt de zinc, apparenté à la famille GATA, comme le gène *whn* (pour *winged-helix*) qui est muté de façon analogue chez la souris *nude*. Ce type de mutation ferait perdre son pouvoir transcriptionnel à la protéine. Il est intéressant de noter que le gène humain *hairless* normal s'exprime, non seulement dans la peau, mais aussi dans le cerveau où l'on ignore complètement son rôle. Peut-être est-ce là que résidait le secret de la force de Samson ?

- [1. Ahmad W, et al. *Am J Med Genet* 1993; 46: 369-71.]
- [2. Nöthen MM, et al. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 386-90.]
- [3. Ahmad W, et al. *Science* 1998; 279 : 720-4.]

■■■■ **Non Chéri, pas ce soir, j'ai la migraine...** Les céphalées frappent tant de personnes de par le monde, elles gâchent si inéluctablement la vie quotidienne qu'elles méritaient bien la création d'une société. *The International Headache Society* fut créée il y a dix ans. Elle a d'abord permis une meilleure classification clinique, avec trois types de céphalées bénignes sexuelles [1], et surtout deux types de migraines, avec aura (MA) et sans aura (MO) (*m/s n° 2, vol. 12, p. 256*). Mais, si le mécanisme de la douleur est mieux com-

pris (*m/s n° 3, vol. 13, p. 391*) et si un gène (codant pour une sous-unité d'un canal calcique: *CACNA1A*) a été découvert dans une forme très rare de migraine avec hémiplégié (*m/s n° 3, vol. 13, p. 408*), le mode de transmission des migraines familiales reste une énigme et aucun marqueur biochimique n'a encore été découvert. Jusqu'à présent, les hypothèses penchaient surtout en faveur d'une grande hétérogénéité génétique; de possibles transmissions autosomiques dominantes avec pénétrance variable, et l'impossibilité de séparer MO de MA, puisqu'elles surviennent conjointement dans les mêmes familles, ne facilitaient pas la tâche [2]. La prévalence beaucoup plus forte chez les femmes (18% à 20% contre 6% à 8% seulement chez les hommes) était mise sur le compte d'un rôle favorisant des hormones sexuelles: fréquence des migraines au moment des règles, déclenchement sous contraceptif oral, raréfaction des crises pendant les grossesses, ainsi qu'après la ménopause où elles peuvent même complètement disparaître. Mais voici que, pour la première fois, une étude importante sur trois grandes familles australiennes orienterait vers une autre hypothèse: celle d'un gène porté par l'X [3]. Les analyses multipoints permettent de le localiser vers la région télomérique du bras long, dans deux des familles sur trois seulement, ce qui confirme une fois encore l'hétérogénéité génétique. A l'avenir, un tri des familles sans transmission père-fils permettra peut-être une confirmation. On imagine, si cette localisation sur l'X se confirmait, l'importance qu'aurait la découverte d'un gène de migraine pour la compréhension des mécanismes pathogéniques et les espoirs de traitement spécifique.

- [1. Johns DR, et al. *Arch Neurol* 1986; 43: 1158-60.]
- [2. Russel MB, et al. *Hum Genet* 1993; 43: 1369-73.]
- [3. Nyholt D, et al. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 459-63.]