

■■■■ **Accumulation d'alcools gras et maladie neurocutanée.** Le syndrome de Sjögren Larsson (SLS), une maladie neurocutanée génétique transmise selon un mode récessif, est connu depuis une quarantaine d'années. L'ichtyose\* est présente dès la naissance, puis les troubles moteurs et le retard mental deviennent apparents au cours des premières années de vie. Par analyse de ségrégation familiale, le *locus* du syndrome de Sjögren-Larsson avait été assigné en 17p11.2. On savait que l'activité déshydrogénase des aldéhydes gras (FALDH pour *fatty aldehyde dehydrogenase*) était effondrée chez les sujets homozygotes (moins de 10 % des valeurs des témoins). Les hétérozygotes pouvaient aussi être dépistés car l'activité FALDH se situe aux alentours de 50 % de la normale dans les différents tissus étudiés et en particulier dans les leucocytes du sang circulant. Un diagnostic prénatal était donc éventuellement possible. La FALDH catalyse l'oxydation des aldéhydes aliphatiques à longue chaîne en acides gras. Elle fait aussi partie du complexe enzymatique oxydoréductase transformant les alcools gras en acides gras (FAO pour *fatty alcohol: NAD + oxydoreductase*) si bien que les patients ont un déficit combiné des activités FALDH et FAO qui se manifeste par l'accumulation d'alcools gras dans le plasma. La FALDH appartient à la famille des aldéhyde déshydrogénases qui comporte aussi l'ALDH2 mitochondriale, inactive chez certains sujets orientaux, en particulier japonais, ce qui les rend très sensibles à l'absorption d'alcool qui ne peut être normalement métabolisé en l'absence d'ALDH2 (*m/s n° 4, vol. 5, p. 269*). L'ADNc humain de la FALDH vient d'être cloné grâce à la collaboration d'équipes italienne (Rome) et américaines (Bethesda, MD et Richmond, VI) [1]. Les auteurs ont utilisé l'ADNc de l'ALDH mitochondriale de rat pour cribler une banque d'ADNc de kératinocytes humains.

\* *Dystrophie de la peau qui est sèche et squameuse.*

En utilisant des hybrides somatiques homme-rongeur, ils ont noté que l'amplification de la séquence ne pouvait être détectée par PCR que dans les hybrides contenant le chromosome 17. Puis, une recherche plus fine sur un *contig* de YAC a montré que seuls les YAC contenant le marqueur *D17S805*, (qui est étroitement lié au *locus* SLS), contenaient FALDH. La séquence protéique déduite de la séquence nucléotidique présente un fort pourcentage d'identité avec celle des autres ALDH, surtout ALDH3 et ALDH7. Enfin, les auteurs démontrent que des mutations du gène codant pour la FALDH sont bien responsables du SLS. Le gène *ALDH3* se trouve dans la même région, mais l'existence de mutations du gène FALDH chez les trois malades atteints de SLS atteste qu'il est bien en cause dans le SLS. C'est la première fois qu'une mutation d'un gène codant pour une aldéhyde déshydrogénase est retrouvée à l'origine d'une maladie humaine, à l'exception de la carence métabolique des Orientaux – qui serait plutôt un avantage puisqu'elle diminue la propension à devenir alcoolique! Le mécanisme d'apparition de l'ichtyose et des troubles neurologiques sous l'effet de l'accumulation d'alcools gras n'est cependant pas encore compris.

[1. Laurenzi V de, *et al. Nature Genet* 1996; 12 : 52-7.]

■■■■ **Le syndrome de Liddle: nouveaux progrès.** Le syndrome de Liddle est une maladie autosomique dominante, caractérisée par une hypertension artérielle sévère due à l'hyperactivité du canal épithélial sodique rénal sensible à l'amiloride. Nous avons récemment rapporté dans ces colonnes (*m/s n° 3, vol. 10, p. 365*) l'identification moléculaire de ce canal par B. Rossier et son équipe (Lausanne, Suisse). Des mutations délétaut au moins les 45 derniers acides aminés de l'extrémité C-terminale intracytoplasmique, de la sous-unité  $\beta$  ou  $\gamma$  du canal, ont été décrites dans les familles atteintes (*m/s n° 11, vol. 11, p. 1619*). Dans une

nouvelle famille étudiée par le groupe de B. Rossier à Lausanne et par deux groupes nord-américains, a été mise en évidence une mutation ponctuelle faux-sens dans le codon 616 (une leucine remplaçant une proline), dans le segment C-terminal de la sous-unité  $\beta$ . Il s'agit d'une mutation *de novo* identifiée chez deux enfants et leur mère alors qu'elle est absente chez les deux grands-parents maternels (après vérification de la paternité). L'expression dans des ovocytes de *Xenopus* montre que cette mutation entraîne une activation importante du canal, deux fois supérieure à celle notée quand la sous-unité  $\beta$  est tronquée, et égale à celle obtenue avec un double mutant altérant les sous-unités  $\beta$  et  $\gamma$ . Hansson *et al.* suggèrent que la région C-terminale et plus spécialement la Pro-616 (très conservée) seraient essentielles à la fixation d'une protéine régulatrice, modérant normalement l'activité du canal et rendue inefficace dans les familles atteintes [1]. C'est à une conclusion différente qu'aboutissent Snyder *et al.* (Iowa City, IO, USA). Pour ces auteurs l'augmentation du courant sodique ne résulte pas d'une modification des propriétés biophysiques du canal mais plutôt d'une augmentation du nombre des canaux. Ils suggèrent également que ce phénomène pourrait être dû à un défaut d'internalisation du canal, créant ainsi un excès de canaux à la membrane cellulaire. Les mutations étudiées sur des ovocytes de *Xenopus* n'altèrent pas le ciblage apical du canal. En outre, l'augmentation du courant sodique du canal muté est observée aussi dans des cellules MDCK en culture (cellules dérivant de l'épithélium du néphron distal). Ces observations sont d'un grand intérêt pour la compréhension non seulement du syndrome de Liddle mais aussi, potentiellement, pour celle d'autres types d'hypertension artérielle liée à une rétention excessive de NaCl qui pourraient relever d'altérations plus discrètes de la fonction et/ou du nombre de ces canaux.

[1. Hansson JH, *et al. Proc Natl Acad Sci* 1995; 92: 11495-99.]

[2. Snyder PM, *et al. Cell* 1995; 83: 969-78.]

■■■ Une nouvelle « canalopathie » rénale: le syndrome de Gitelman.

Le syndrome de Gitelman (SG) est considéré, soit comme une variante du syndrome de Bartter (SB), soit comme une entité indépendante. Ces deux syndromes ont en commun une hypokaliémie chronique due à des pertes urinaires, une alcalose métabolique, une rénine et une aldostérone plasmatiques élevées. Ils se distinguent par les faits suivants: le SB se révèle dans l'enfance alors que le SG est découvert à l'âge adulte; le SG comporte également une hypomagnésémie, parfois une chondrocalcinose articulaire et une hypocalciurie (alors que dans le SB, la calciurie est normale ou élevée, et une néphrocalcinose peut se développer). Un gène candidat pour le SG pouvait être le gène codant pour le cotransporteur Na-Cl sensible aux thiazides (*thiazide-sensitive channel* TSC): en effet l'administration d'un diurétique thiazidique abaisse la calciurie et la magnésémie; les thiazides sont également utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle. Par hybridation *in situ* et immunochimie, Obermüller *et al.* (Heidelberg, Allemagne et New Haven, CT, USA) ont bien identifié la localisation précise de TSC dans le rein de rat et d'homme. Chez le rat, TSC est produit dans les cellules du tube contourné distal; la transition avec les segments d'amont, branche ascendante de l'anse de Henle et macula densa qui sont négatives, est abrupte. La transition avec le segment de connexion (situé en aval, entre le tube distal et le canal collecteur caractérisé par la présence de l'échangeur Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>) est graduelle. Dans les régions les plus distales du tube distal, TSC et échangeur Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> sont cosynthétisés. La même distribution est trouvée chez l'homme mais elle s'étend plus en aval, dans le segment de connexion [1]. Simon *et al.*, dans

une étude coopérative européenne et nord-américaine où le rôle du groupe de Lifton à Yale University, New Haven, a été prédominant, ont analysé le gène codant pour TSC chez trente malades provenant de douze familles indépendantes atteintes de SG. Le TSC est constitué d'environ 1 000 acides aminés et comporte douze domaines transmembranaires; le gène est localisé en 16q13 et comporte 26 exons. Diverses mutations ont été identifiées dans les familles atteintes. Leur expression n'a pas jusqu'à présent été étudiée. Le SG se transmet selon le mode autosomique récessif. Les auteurs font une intéressante spéculation concernant les hétérozygotes qui seraient fréquents (environ 1% de la population) et pourraient être protégés de l'hypertension artérielle par suite d'une inhibition partielle constitutive du TSC [2].

[1. Obermüller N, *et al. Am J Physiol* 1995; 269: F900-910.]

[2. Simon DB, *et al. Nature Genet* 1996; 12: 24-30.]

■■■ Le TNF induit l'apoptose ou la prolifération selon des partenaires associés à son récepteur.

Le récepteur de type II du TNF (*tumor necrosis factor*) comporte, comme la molécule apoptotique Fas, un *death domain* qui semble s'associer à différentes protéines possédant, elles aussi, un tel domaine (par exemple, TRADD, FADD/MORT-1, RIP) (*m/s n° 8, vol. 11, p. 1178*). Par un cheminement encore mal compris, l'activation du récepteur envoie à certaines cellules un signal relayé par des interactions moléculaires au niveau des ces *death domains* et qui aboutit à l'activation des protéases à cystéine de la famille ICE (*m/s n° 12, vol. 11, p. 1758*) [1, 2]. Mais, dans d'autres cellules, l'activation par le TNF entraîne au contraire l'activation et la prolifération cellulaires, probablement relayées, au moins en partie, par l'activation du facteur de transcription NF-kB (*m/s n° 4, vol. 11, p. 642*). Il semble que ce phénomène implique une interaction entre la partie intracellulaire

carboxyterminale du récepteur de type II de TNF (TNF-RII) et des protéines TRAF (*TNF receptor associated factors*). TRAF-2 s'associerait au récepteur, permettant alors l'adhérence au complexe des facteurs TRAF-1 et TRAF-3 [1]. M. Rothe *et al.* (San Francisco, CA, USA) montrent maintenant que des protéines c-IAT, homologues des protéines IAT anti-apoptotiques de Baculovirus, sont recrutées dans le complexe du récepteur de TNF par l'intermédiaire de TRAF-2 [1]. Peut-être cette association inhibe-t-elle le signal pro-apoptotique qui peut, également, être engendré par la liaison de TNF à son récepteur ? Rappelons qu'un membre de cette famille IAP a récemment été trouvé au *locus* de l'amyotrophie spinale, à proximité immédiate du gène *SMN* dont il est prouvé maintenant qu'il est le principal responsable de cette maladie génétique [2]. Ce gène, dénommé *NAIT* (*neuronal apoptosis inhibitor protein*) est fréquemment délété dans les formes graves d'amyotrophie spinale, et pourrait donc jouer un rôle dans le phénotype caractérisé par une apoptose motoneuronale progressive. Liston *et al.* (Ottawa, Canada) confirment que la protéine *NAIT* a une réelle action anti-apoptotique dans différentes cellules soumises à différents types de *stimuli* [3]. Ainsi, l'activité fébrile de milliers de chercheurs travaillant à travers le monde sur les phénomènes d'apoptose aboutit-elle actuellement à renforcer très rapidement nos connaissances sur les phénomènes associés à l'apoptose, sans que celles-ci ne trouvent souvent à s'intégrer immédiatement en un ensemble parfaitement cohérent. Concernant les signaux relayés par le récepteur de TNF, les mécanismes de l'orientation vers la stimulation de la croissance ou vers la mort restent, par exemple, totalement inconnus.

[1. Rothe M, *et al. Cell* 1995; 83: 1243-52.]

[2. Bürglen L, *et al. médecine/sciences* 1995; 11: 149.]

[3. Liston P, *et al. Nature* 1996; 379: 349-53.]

■■■■ **Myopathie myotubulaire et hypogénitalisme.** La myopathie myotubulaire liée à l'X (MTM1) se caractérise par une hypotonie congénitale avec insuffisance respiratoire et les garçons atteints dépassent rarement la première année de vie. Le gène fut localisé en Xq28 par étude de liaison avec les marqueurs polymorphiques *DXS304* et *DXS497*. Les familles informatives étant rares, la délimitation de la région candidate fut grandement facilitée par quelques cas de délétions (*m/s n° 8 vol. 11, p. 1188*). Il devenait donc souhaitable d'en rechercher d'autres afin de définir la plus petite région commune délé-tée et, sur 38 cas de MTM1 analysés, deux délétions furent retrouvées. Il s'agissait de grandes délétions s'étendant, l'une vers le centromère et l'autre vers le télomère mais ne se chevauchant que sur une distance de 430 kb, ce qui réduit la région candidate. Mais l'intérêt de ce travail, qui a mobilisé des équipes de nombreux pays [1], réside dans la particularité clinique de ces deux malades de sexe masculin. Ils présentent tous deux, en effet, un hypogénitalisme; hypospadias chez l'un, micropénis avec scrotum bifide chez l'autre. Cette anomalie ne fait pas partie du tableau clinique de la MTM1. On peut donc supposer que cette région de 430 kb où se trouve le gène *MTM1*, contient aussi un autre gène intervenant dans le développement des organes génitaux masculins. Peut-être existe-t-il des hypogonadismes isolés dus à des mutations de ce gène. Mais les troubles du développement n'étant pas rares chez les garçons, et relevant de causes multiples, il ne sera pas facile de les sélectionner, à moins qu'on ne les trouve associés à d'autres maladies dont les gènes sont situés dans cette région Xq28. [1. Hu LJ, *et al. Hum Mol Genet* 1996; 5 : 139-43.]

■■■■ **Dysostose mandibulofaciale: une maladie par haplo-insuffisance.** Le syndrome décrit par Treacher Collins (*TCOF1*), de préférence

appelé dysostose mandibulofaciale en Europe, est cliniquement très caractéristique par sa dysmorphie: obliquité antimongoloïde des fentes palpébrales, colobome des paupières inférieures, visage étroit et triangulaire en raison de l'hypoplasie des malaïres et de la mandibule. Les anomalies sont symétriques, à la différence du syndrome de Franceschetti où les troubles du développement de la face, assez comparables, sont unilatéraux. Dominant autosomique, ce syndrome est souvent le résultat d'une mutation *de novo*. C'est pourquoi il n'a pas été facile de trouver des familles pour un clonage positionnel. Après avoir trouvé un *locus* en 5q32-33.1 dans une région riche en gènes [1], deux groupes (d'Oxford, GB, et de Californie, USA) réunis en une recherche commune ont isolé un gène grâce à des séquences polymorphiques STR (*short tandem repeat*) et en utilisant des hybrides irradiés pour trouver les marqueurs flanquants les plus proches du *locus TCOF1* [2]. Des mutations entraînant toutes un arrêt de la transcription ont été retrouvées chez les malades étudiés et aucune chez les témoins. Ce gène a donc été baptisé *Treacle* puisqu'il s'agit très probablement du gène en cause dans cette maladie. Il ne contient pas de séquences homologues de celles de gènes déjà connus, excepté une séquence EST (*expressed sequence tag*) de GenBank (ye44e04.rl). *Treacle* s'exprime dans de nombreux tissus embryonnaires et adultes et il est très conservé dans les espèces animales: chien, porc, mouton, vache, singe, moins bien toutefois chez la souris. D'avance on peut préjuger de son mécanisme d'action. Par administration d'acide rétinoïque au neuvième jour après la fécondation chez la souris gestante, on obtient une phénotypie démontrant que les malformations du *TCOF1* sont la conséquence d'un trouble du développement des placodes ectodermiques des premier et deuxième arcs branchiaux et non pas d'un défaut de migration des cellules de la crête neurale. La région 3' du gène doit être déterminante puis-

qu'on y retrouve toutes les mutations. Elle pourrait être un point chaud de recombinaison expliquant la fréquence relative des mutations *de novo*.

[1. Dixon J, *et al. Genomics* 1995; 26: 239-44.]

[2. The Treacher Collins syndrome collaborative group. *Nature Genet* 1996; 12: 130-6.]

■■■■ **Des mutations du gène *CLCN5* codant pour un canal chlorure rénal dans trois maladies héréditaires liées à l'X avec lithiase urinaire et hypercalciurie.** Ces trois maladies ont des manifestations cliniques assez proches; la maladie de Dent est caractérisée par une protéinurie de faible poids moléculaire (due à un défaut de réabsorption dans le tube proximal), une hypercalciurie, une néphrocalcinose, une néphrolithiase, un rachitisme et parfois une insuffisance rénale; la néphrolithiase récessive liée à l'X comporte les mêmes symptômes sauf le rachitisme alors que dans le rachitisme hypophosphatémique récessif lié à l'X, la néphrocalcinose et l'insuffisance rénale sont fréquentes. Nous avons déjà signalé les mutations dans le gène *CLCN5* codant pour un canal chlorure dans la maladie de Dent (*m/s n° 3, vol. 11, p. 496*). Dans un travail coopératif, européen et nord-américain, où la participation anglaise prédomine, diverses mutations touchant ce gène ont été mises en évidence dans les trois maladies. L'expression de *CLCN5* dans des ovocytes de *Xenopus* montre que les courants chlorure sont abolis ou réduits en cas de mutations [1]. Il reste à comprendre comment une anomalie d'un canal chlorure (à 12 domaines transmembranaires) entraîne les manifestations cliniques décrites plus haut. La lithiase urinaire calcique est familiale dans environ 45 % des cas, souvent avec hypercalciurie. L'analyse génétique de la lithiase urinaire calcique qui a commencé avec l'hyperoxalurie primitive type I (*m/s n° 2, vol. 8, p. 188*) se poursuit.

[1. Lloyd SE, *et al. Nature* 1996; 379 : 445-9. ]