

La tête des souris et des hommes sous l'influence de la famille MSX

Depuis plusieurs années, la plupart des étiologies moléculaires des craniosténoses ont été découvertes et ont même parfois remis en cause les classifications cliniques antérieures de ces maladies fréquentes, dues à la fermeture prématurée des sutures crâniennes qui provoquent des craniosténoses (*m/s* 1995, n° 12, p. 1748). En revanche, les défauts de fusion de ces sutures sont beaucoup plus rares et moins connus en pathologie humaine. Parmi ceux-ci, la persistance à l'âge adulte de *foramen* pariétaux (PFM1), encore appelée la « marque de Catlin » du nom de la famille où elle fut découverte pour la première fois en 1922, et le crâne bifide héréditaire, n'avaient jusqu'alors reçu aucune explication. On avait noté cependant que le gène à homéoboîte *MSX2* (dont il existe un homologue chez la drosophile : *muscle segment homeobox*) était impliqué dans une craniosténose décrite dans une grande famille de Boston. Dans cette craniosténose classée type 2 (CRS2), la mutation observée entraîne la production d'une protéine à affinité augmentée pour sa séquence cible d'ADN (*m/s* 1997, n° 12, p. 411). Il était donc logique de supposer que des mutations diminuant ou supprimant la liaison à l'ADN retarderaient l'ossification des os du crâne. Trois publications récentes viennent confirmer cette hypothèse et souligner l'importance du dosage des produits des gènes de la famille *MSX* dans la morphogénèse crânienne.

Qui peut le plus peut le moins

La première publication révèle que dans trois familles de PFM1, des mutations de *MSX2*, différentes de celle qui fut observée dans la CRS2, sont responsables de la présence à l'âge adulte de ces trous ovales (*fora-*

men) situés dans les pariétaux de part et d'autre de la suture sagittale [1]. Les homéodomains des gènes *MSX* sont des motifs conservés au cours de l'évolution. Ils contiennent trois hélices, les deux premières orientant et stabilisant la protéine et la troisième contenant l'essentiel des sites de liaison à l'ADN. L'homéodomaine de *Msx2* de la souris ayant la même séquence que celle de l'homme, des études de fixation à l'ADN ont été réalisées avec la protéine murine soit normale, soit porteuse des mutations observées en pathologie humaine. La mutation responsable de la craniosténose de Boston stabilise l'homéodomaine et représente un gain de fonction de *Msx2*. En revanche, comme on pouvait s'y attendre, les mutations existant dans la PFM1 entraînent une diminution de liaison de 85 % par rapport aux témoins et correspondent à une haploinsuffisance. L'ossification des os du crâne est de type membranaire (elle n'implique que des ostéoblastes dérivant de cellules mésenchymateuses), et s'effectue à travers une cascade d'événements dont les agents moléculaires ne sont pas encore tous connus [2], mais qui reposent très certainement sur le dosage du produit de *MSX2*.

La tête des autres

La seconde étude, portant sur l'invalidation de *Msx2* chez la souris, vient préciser l'étendue du rôle de ce gène au cours du développement embryonnaire [3]. Chez les mutants *Msx2*^{-/-}, le retard d'ossification du crâne est notable dès le 18^e jour de développement embryonnaire. Chez les adultes *Msx2*^{-/-}, on trouve une atteinte crânienne, mais elle porte ici surtout sur l'os frontal avec diminution de son épaisseur et présence d'un unique *foramen* médian. Pour-

quoi des trous pariétaux chez l'homme et un seul trou frontal chez la souris ? La sensibilité des os de la partie antérieure du crâne est-elle différente selon les espèces ? Ou est-ce la conséquence d'une différence d'expression d'autres gènes interagissant avec *MSX2*, comme *MSX1* ? Il faut cependant souligner qu'en pathologie humaine, on trouve aussi des déficits médians de l'os frontal : un « crâne bifide héréditaire » est en effet présent chez de nombreux enfants appartenant à des familles atteintes de PMF1 [4].

L'effet pléiotrope de MSX2

Chez les souris *Msx2*^{-/-}, l'absence du produit du gène *Msx2* retentit non seulement sur les os du crâne mais aussi sur l'ensemble du squelette puisqu'on observe une diminution de la longueur crano-caudale et un raccourcissement des membres. L'examen histologique du fémur et du tibia montre que, outre l'ossification membranaire, l'ossification enchondrale est touchée : le nombre des ostéoblastes et des chondrocytes est en effet diminué, de même que l'expression des marqueurs de différenciation osseuse tels que *Runx 2* (anciennement *Cbfa1*), *Bsp* (codant pour l'asialoprotéine), et *Osc* (codant pour l'ostéocalcine), et de différenciation des chondrocytes. Par ailleurs, les souris *Msx2*^{-/-} présentent des crises d'épilepsie. L'examen du cerveau révèle une désorganisation cytoarchitecturale du cerveau (hypoplasie des lobes et du vermis) avec absence de formation de la couche de cellules de Purkinje. Or, en pathologie humaine, des crises d'épilepsie ont aussi été rapportées chez des malades atteints de PMF1. Enfin, les souris *Msx2*^{-/-} ont une hypoplasie des dents, des glandes mammaires et des follicules pileux

que l'on peut rapprocher des aplasies circonscrites du cuir chevelu observées dans certaines familles de PFM1. Il est donc évident que, chez la souris et chez l'homme, *Msx2* agit au cours de l'organogenèse sur l'ossification et la formation d'organes d'origine ectodermique.

Interactions MSX1/MSX2

Le rôle de *Msx1* dans le développement de l'épithélium et du mésenchyme est connu depuis longtemps. Au cours du développement embryonnaire, *Msx1* et *Msx2* interagissent dans de nombreux tissus. Les souris déficientes en *Msx1* ont à la fois un arrêt de développement des dents au stade de bourgeons et une fente palatine. En pathologie humaine, des mutations de *MSX1* n'avaient été trouvées jusqu'à présent que dans une famille avec agénésie dentaire sélective portant surtout sur les prémolaires (*m/s* 1996, n° 11, p. 1280). Une publication récente montre cependant qu'une mutation non-sens dans le premier exon de *MSX1* entraîne une haplo-insuffisance avec un phénotype comparable à celui du modèle murin : l'agénésie dentaire s'accompagne d'une fente labio-palatine dans la famille hollandaise étudiée [5]. Toutefois, sur les douze membres atteints, les combinaisons d'agénésies dentaires, de fentes labiales et/ou palatines sont variées, ce qui confirme l'importance du terrain génétique et environne-

mental mentionné dans de nombreuses études épidémiologiques portant sur les fentes labio-palatines non syndromiques [6].

Puisque *Msx1* et *Msx2* sont co-exprimés dans de nombreux tissus au cours de l'organogenèse, il était intéressant d'observer sur le modèle murin les conséquences phénotypiques d'une double invalidation simultanée de *Msx1* et *Msx2* [2]. Chez la souris *Msx2*^{-/-}, les bourgeons dentaires se développent mais les dents sont mal implantées. L'hypoplasie de l'émail rend les dents très fragiles et la disparition des molaires empêche toute alimentation solide. Chez les embryons doubles mutants, l'arrêt de développement des dents se fait très tôt, tout au début de la formation des bourgeons. Chez ceux qui survivent à un stade de gestation plus avancé, on observe une absence de formation des glandes mammaires, un nombre extrêmement réduit de follicules pileux et surtout une absence complète d'ossification frontale et pariétale.

Conclusions

L'infinie variété des variations cranio-faciales que l'on peut observer chez les êtres – et que nous percevons avec une extrême acuité quand nous regardons nos semblables – nous démontrerait, s'il fallait nous en convaincre, l'extrême complexité des mécanismes de développement du crâne et de la face, et les subtiles

variations individuelles qui rendent unique chaque visage [7]. A la phrénologie, cette doctrine empirique qui connut son heure de gloire au XIX^e siècle et qui traduisait protubérances et dépressions crâniennes en « facultés » et en « penchants », nous pourrions bientôt substituer une carte non moins passionnante de la cascade des gènes interagissant dans la morphogenèse cranio-faciale des souris et des hommes.

1. Wilkie AOM, Tang Z, Elanko N, et al. Functional haploinsufficiency of the human homeobox gene *MSX2* causes defects in skull ossification. *Nat Genet* 2000; 24: 387-90.
2. Bonaventure J, Legeai-Mallet L, Benoist C, Rousseau F, Le Merrer, M Munnich A. Récepteurs des facteurs de croissance fibroblastiques (FGFR) et anomalies héréditaires de l'ossification enchondrale et membranaire. *Med Sci* 1996; 12: 444-94.
3. Satokata I, Ma L, Ohshima H, et al. *Msx2* deficiency in mice causes pleiotropic defects in bone growth and ectodermal organ formation. *Nat Genet* 2000; 24: 391-5.
4. Little BB, Knoll KA, Klein VR, Heller KB. Hereditary cranium bifidum and symmetrical parietal foramina are the same entity. *Am J Med Genet* 1990; 35: 453-8.
5. Van den Boogard MJ H, Dorland M, Beemer FA, Ploos van Amstel HK. *MSX1* mutation is associated with orofacial clefting and tooth agenesis in humans. *Nat Genet* 2000; 24: 342-3.
6. Schutte BC, Murray JC. The many faces and factors of orofacial clefts. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1853-9.
7. Ferguson MWJ. A hole in the head. *Nat Genet* 2000; 24: 330-1.

Simone Gilgenkrantz

9, rue Basse, 54330 Clérey-sur-Brenon, France.

VIENT DE PARAÎTRE Rosenwald : l'Édition du Millénaire L'ANNUAIRE DU MÉDECIN 2000

En 3 versions : papier, CD ROM, Internet

Tout savoir sur les médecins, les établissements de soins et les professionnels de la santé

La 113^e édition du **ROSENWALD 2000** vient de paraître en 2 volumes, de 3 423 pages. Pour la première fois le **ROSENWALD** sera également disponible sur CD ROM dès fin mars. Avec le site internet « rosenwald.com », les Annuaire sont maintenant disponibles en 3 versions : papier, CD ROM, Internet.

Cet ouvrage complet est irremplaçable pour tout savoir sur les 163 152 médecins et les 7 366 établissements de soins. Chaque fiche biographique et professionnelle du médecin ou signalétique de l'établissement est la plus complète possible. Plusieurs classements interactifs : alphabétique, géographique, par spécialités et disciplines permettent de trouver facilement et immédiatement les renseignements précis recherchés.

Véritable monument, cette « Bible des Médecins » constitue une base de données totalement fiable sans équivalent en France. On est sûr d'y trouver rapidement tout ce qu'il faut savoir sur les médecins, les établissements de soins et les professionnels de la Santé.

Le Tome 1 (1 613 pages) fournit des renseignements complets sur les 163 152 médecins hospitaliers et libéraux, classés par ordre alphabétique. Il regroupe aussi tous les partenaires de la Santé : organismes officiels et professionnels, laboratoires pharmaceutiques et fournisseurs, thermalisme, urgences et consultations spécialisées.

Le Tome 2 (1 810 pages) répertorie les médecins par ordre géographique et par spécialités, et donne tous les renseignements sur les hôpitaux et cliniques avec les noms des responsables, des chefs de service, etc.

Prix Public : Les 2 volumes : 1 190 F, le volume 650 F (port compris).

• L'édition du Millénaire et un CD ROM : 1 290 F TTC • Le CD ROM seul au prix de 1 150 F TTC

ROSENWALD, 10, rue Vineuse, 75784 Paris Cedex 16 - Tél. : 01 44 30 81 00 - Fax : 01 44 30 81 11

e-mail : rosenwald@wanadoo.fr

<http://www.rosenwald.com>