

# À l'écoute des surdités : le syndrome de Pendred

Les surdités congénitales sont très fréquentes. Elles sont le plus souvent génétiques et tous les modes d'hérédité y sont observés : autosomique dominant, autosomique récessif, récessif lié à l'X, mitochondrial. Mais, en raison même de leur grande hétérogénéité, elles semblèrent longtemps hors de portée de l'analyse moléculaire, plongeant le clinicien appelé à donner un conseil génétique dans l'embarras et l'impuissance, surtout s'il avait affaire à une forme de surdité non syndromique.

Ces temps sont révolus car voici que, coup sur coup, plusieurs gènes, responsables de surdités récessives (DFNB) considérées jusqu'alors comme les plus inaccessibles, viennent d'être localisés et isolés (Tableau I). Dans ce travail de pionnier, l'équipe de Christine Petit a joué un rôle majeur [1-5] (*m/s* n° 8, vol. 11, p. 1181) et le temps approche où il sera possible de donner aux lecteurs de *médecine/sciences* une vue cohérente des mécanismes moléculaires de l'audition et du rôle des

gènes intervenant spécifiquement dans les cellules sensorielles de la cochlée, organe de perception des sons, difficilement accessible puisque profondément enchâssé dans l'os temporal [6-8].

Quant aux surdités dites syndromiques, plus faciles à identifier et fort intéressantes en raison même de la nature des anomalies associées au trouble auditif, elles ont permis de découvrir plusieurs gènes pléiotropes : *PAX3* et *MITF*, respectivement dans les syndromes de Waardenburg de type 1 et 2 (*m/s* n° 1, vol. 11, p. 133 et n° 1, vol. 13, p. 128) ; défectuosité d'un canal potassique avec *KVLQT1*, dans le syndrome de Jervell-Lange-Nielsen, évoqué récemment dans nos colonnes (*m/s* n° 5, vol. 13, p. 718) ; *EYAI* (homologue humain du gène *drosophila eyes absent*) dans le syndrome branchio-oto-rénal (BOR) [9], ou encore défaut d'un gène de collagène (*COL4A5*) dans le syndrome d'Alport [10] (*m/s* n° 7, vol. 6, p. 710), sans compter les quatre gènes impliqués

dans les syndromes de Usher (*m/s* n° 8, vol. 11, p. 1180) [1].

Tout récemment, c'est un gène très différent, codant pour un transporteur de sulfate, qui vient d'être impliqué dans une autre surdité congénitale syndromique, le syndrome de Pendred [11]. Dans cette maladie, le trouble de l'audition est associé à un goitre en raison d'un défaut de transformation organique de l'iode. L'an passé, le gène avait été localisé en 7q31 par deux groupes de chercheurs (*m/s* n° 6-7, vol. 12, p. 838). L'un d'eux a réduit la région candidate à l'aide de trois grandes familles puis, à partir des BAC chevauchant la région, il a analysé sept gènes (trois déjà connus, et quatre obtenus à partir d'EST) par différentes approches afin de tester leur éventuelle responsabilité dans le syndrome de Pendred. Une fois de plus, la persévérance fut récompensée car, aucun d'entre eux n'étant en cause, les chercheurs en découvrirent un huitième (en partie grâce aux banques de données) qui fut le bon. Ce gène, appelé *PDS*, présentait des analogies de séquences avec deux autres gènes déjà connus : les gènes *DRA* (*down-regulated in adenoma*) impliqué dans une forme congénitale de diarrhée [12], et *DTD*, muté dans le nanisme diastrophique (*m/s* n° 6, vol. 12, p. 833). Il est intéressant de noter que le gène *DRA* est, lui aussi, placé sur le chromosome 7, mais en direction opposée, les deux extrémités 3' des deux gènes n'étant séparées que par 48 kb environ. La protéine prédite, nommée pendrine, présente des analogies de séquences avec treize autres protéines qui sont toutes des transporteurs de sulfates. Cette famille de protéines très hydrophobes se retrouve dans un large éventail taxinomique (animaux, plantes, levures). La pendrine doit posséder onze segments transmembranaires, avec une

Tableau I

LES PREMIÈRES SURDITÉS NON SYNDROMIQUES

Gène	Localisation	Dominant	Récessif	Surdité
<i>DFNA1</i>		5q31	+	<i>DFNA1</i>
<i>Myosine VIIA</i>	11q13.5	+	+	<i>DFNB2</i>
<i>CX26</i>		13q11	+	<i>DFNA3</i>
<i>Connexine 26</i>			+	<i>DFNB1</i>
<i>POU3F4</i> [4]		Xq21.1	réc. lié à l'X	<i>DFN</i>
<i>12S ARNr</i>	mitochondrial	(après traitement par aminosides)		
<i>ARNtser (UCN)</i>	mitochondrial			

Le gène *DFNA1* (analogue du gène diaphanous de la *drosophile*) code pour un ligand de la profiline et intervient dans la régulation de la polymérisation de l'actine, composant majeur du cytosquelette des cellules ciliées de l'oreille interne [13]. Le gène codant pour la myosine VIIA est aussi impliqué dans une des formes du syndrome de Usher [1] (*m/s* n° 8, vol. 11, p. 1181). Le gène *CX26* codant pour une connexine est impliqué dans une forme dominante (*DFNA3*) et dans une forme récessive (*DFNB1*) [2]. Le gène *POU3F4*, codant pour facteur transcriptionnel, est en cause dans une surdité liée à l'X, *DFN3*, mais d'autres gènes restent à découvrir (en Xp22 pour *DFN6*, entre autres) (*m/s* n° 4, vol. 11 p. 630 et n° 12, vol. 12 p. 1445). Pour les gènes mitochondriaux, voir *m/s* n° 10, vol. 9 p. 1149 et n° 8-9, vol. 12, p. 1020.

région amino-terminale intracytoplasmique. Dans les cinq familles consanguines étudiées, trois mutations furent trouvées (mutation faux-sens, délétions), qui doivent entraîner la production d'une protéine tronquée. Une des mutations était présente dans trois familles originaires de la même région d'Israël, ce qui évoque un effet fondateur. Il semble donc acquis que le syndrome de Pendred soit dû à des mutations de ce transporteur de sulfates. La thyroïde, tissu dans lequel le gène *PDS* est fortement exprimé, produit des protéines sulfatées, en particulier la thyroglobuline, sécrétée par les cellules folliculaires, qui est sulfatée à la fois sur les résidus tyrosine et sur les oligosaccharides liés à l'asparagine. Cette sulfatation de la thyroglobuline est très répandue dans les espèces animales, ce qui laisse supposer que cette modification post-translationnelle joue un rôle intrinsèque dans la fonction de la protéine. Elle pourrait, en outre, contribuer à la iodination ultérieure. Toutefois, s'il apparaissait clairement que la pendrine peut avoir une action directe sur la fonction thyroïdienne, son rôle dans le développement cochléaire est moins évident. Il existe dans le syndrome de Pendred un défaut de développement de la cochlée appelé anomalie de Mondini : la structure hélicoïdale de la partie apicale est remplacée par une cavité commune, le tour à la base étant conservé. Il est possible que cette anomalie soit secondaire au dysfonctionnement thyroïdien. On sait en effet que le récepteur  $\beta$  de l'hormone thyroïdienne est exprimé très tôt dans la vie embryonnaire, dans la région où précisément la cochlée doit se former. Chez la souris (qui est un bon modèle d'étude de la surdité humaine) ainsi que chez l'homme, les hypothyroïdies congénitales et les traitements antithyroïdiens s'accompagnent d'anomalies cochléaires, mais il faut reconnaître que celles-ci sont différentes de l'anomalie de Mondini. La deuxième éventualité serait une action locale directe de ce transporteur de sulfates, hypothèse appuyée par la présence de transcrits *PDS* dans l'ARN issu de cochlées fœtales. De toute façon, un locus (*DFNB4*) ayant été trouvé dans

des surdités récessives non syndromiques, il convient de rechercher des mutations de *PDS* dans ces familles car la fréquence du syndrome de Pendred pourrait être sous-évaluée, si l'atteinte thyroïdienne passait inaperçue. Voici donc un nouveau gène à ajouter à la liste déjà longue des agents de la perception des sons, dont nous n'avons pas fini d'entendre parler.

S.G.

- Weil D, Kussel P, Blanchard S, Lévy G, Levi-Acobas F, Drira M, Ayadi H, Petit C. The autosomal recessive isolated deafness, DFNB2, and the Usher 1B syndrome are allelic defects of the myosin-VIIA gene. *Nat Genet* 1997; 16: 191-3.
- Kelsell DP, Dunlop J, Stevens HP, Lench NJ, Liang JN, Parry G, Mueller RF, Leigh IM. Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness. *Nature* 1997; 387: 80-3.
- Chaib H, Place C, Salem N, Chardenoux C, Vincent C, Weissenbach J, El Zir E, Loiselet J, Petit C. A gene responsible for a sensorineural nonsyndromic recessive deafness maps to chromosome 2p22-23. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 155-8.
- Chaib H, Place C, Salem N, Dodé C, Chardenoux C, Weissenbach J, El Zir E, Loiselet J, Petit C. Mapping of *DFNB12*, a gene for non-syndromal autosomal recessive deafness, to chromosome 10q21-22. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1061-4.
- Chaib H, Lina-Granade G, Guilford P, Plauchu H, Levilliers J, Morgon A, Petit C. A gene responsible for a dominant form of neurosensory non-syndromic deafness maps to the NSRD1 recessive deafness gene interval. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 2219-22.
- Dulon D, Aran J. Aspects cellulaires et moléculaires de la transduction mécano-sensorielle dans l'oreille interne. *Med Sci* 1990; 6: 744-54.
- Pujol R. Neurobiologie de la cochlée. *Med Sci* 1990; 6: 456-63.
- Pennisi E. The architecture of the hearing. *Science* 1997; 278: 1223-4.
- Abdelhak S, Kalatzis V, Heilig R, Compain S, Samson D, Vincent C, Weil D, et al. A human homolog of the *Drosophila eyes absent* gene underlies branchio-oto-renal (BOR) syndrome and identifies a novel gene family. *Nat Genet* 1997; 15: 157-64.
- Heidet C, Forestier L, Antignac C, Gubler M. Le syndrome d'Alport. *Med Sci* 1997; 13: 28-36.
- Everett LA, Glaser B, Beck JC, Idol JR, Buchs A, Heyman M, Adawi F, et al. Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (*PDS*). *Nat Genet* 1997; 17: 411-22.
- Hoglund PHS, Socha J, Tomaszewski L, Saarialho-Kere U, Karjalainen-Lindsberg ML, Airola K, Holmberg C, de la Chapelle A, Kere J. Mutations of the down-regulated in adenoma (DRA) gene cause congenital chloride diarrhoea. *Nat Genet* 1996; 14: 316-9.
- Lynch ED, Lee MK, Morrow JE, Welsch PL, Leon PE, King MC. Nonsyndromic deafness DFNA1 associated with mutation of a human homolog of the *Drosophila* gene *diaphanous*. *Science* 1997; 278: 1315-8.

Société Française  
de Biochimie  
et Biologie Moléculaire  
Colloque du groupe  
thématique  
**Phosphorylation  
des protéines**  
Arcachon  
21-23 septembre 1998

Le colloque couvrira les différents aspects de l'étude des protéine-kinases et des phosphoprotéines phosphatases.

**THÈMES ABORDÉS**

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Signalisation        | <input type="checkbox"/> Interactions cellulaires |
| <input type="checkbox"/> Différenciation      | <input type="checkbox"/> Trafic intracellulaire   |
| <input type="checkbox"/> Prolifération        | <input type="checkbox"/> Études structurales      |
| <input type="checkbox"/> Dynamique cellulaire | <input type="checkbox"/> Etc.                     |

Les présentations auront lieu sous la forme de communications orales brèves ou d'affiches. La participation de jeunes chercheurs est vivement encouragée.

**INSCRIPTIONS  
ET INFORMATIONS**

La date limite de préinscription est le 15 janvier 1998. Renseignements auprès du Pr Bernard Ducommun  
IPBS - Cnrs,  
205, route de Narbonne  
31077 Toulouse Cedex, France  
Tél. : 05 61 17 59 31  
Fax : 05 61 17 59 05  
sfbbm98@ipbs.fr  
L'accès à Arcachon est simple :  
gare SNCF-TGV  
à proximité du palais des congrès,  
aéroport de Bordeaux-Mérignac à 30 mn.

**COMITÉ D'ORGANISATION**

Pr Bernard DUCOMMUN (Toulouse),  
Dr Michèle CAIZERGUES-FERRER  
(Toulouse)  
Dr Michel VERON (Paris)