

Peut-on attacher une signification à l'analogie entre les gènes *Six* des mammifères et *sine oculis* de la drosophile? Le gène *sine oculis*, en coopération avec *eyeless* (homologue des gènes *Pax* chez les vertébrés) et *eye absent* (dont les homologues *Eya* chez les vertébrés ont été clonés), au sein d'un réseau de régulateurs, contrôle la morphogenèse de l'œil. De leur côté, les protéines *Six* pourraient chez les mammifères coopérer avec les protéines *Eya* et *Pax3*, coexprimées au cours de la somitogenèse. Dernier point, les protéines *Six* pourraient jouer un rôle dans la spécification de la diversité des fibres musculaires. Il est, à ce sujet, intéressant de noter qu'un gène de la famille *Six* (*Six5* ou *DMAHP*) a été mis en cause dans la dystrophie myotonique de

Steinert [4, 5]. Cette maladie, associée à une atrophie musculaire sélective, a d'abord été rapportée à un défaut de fonction du gène *DMPK* qui comporte une expansion de triplets instable dans sa région 3' non traduite. Mais les modèles animaux de surexpression ou d'inactivation du gène *DMPK* ne montraient que des anomalies mineures. Une étude plus attentive a montré outre un retard de maturation des fibres de type 1, une diminution d'expression de plusieurs gènes contenant des motifs MEF3 dans leurs éléments régulateurs (troponine C cardiaque, sous-unité  $\alpha 1$  de la  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPase). L'expansion du gène *DMPK* diminue l'expression du gène situé en 3' de l'expansion, *DMAHP* qui code pour le facteur de transcription *Six5* dont

les sites de liaison sont... les motifs MEF3.

P.M.  
E.B.

1. Maire P, Spitz F. Muscles de la tête, muscles des jambes et muscles du tronc, demandez le programme myogénique! *Med Sci* 1997; 13: 1182-4.
2. Cheng TC, Wallace MC, Merlie JP, Olson EN. Separable regulatory elements governing myogenin transcription in mouse embryogenesis. *Science* 1993; 261: 215-8.
3. Spitz F, Demignon J, Porteu A, Kahn A, Concordet JP, Daegelen D, Maire P. Expression of myogenin during embryogenesis is controlled by *Six/sine oculis* homeoproteins through a conserved MEF3 binding site. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 14220-5.
4. Brice A. Maladies neurologiques héréditaires, de la pathogénie à la physiologie. *Med Sci* 1997; 13: 1093-5.
5. Gourdon G, Lia AS, Duros C, Hofmann-Radvanyi H, Junien C. Le mystère de la dystrophie myotonique de Steinert reste entier: amplification d'un CTG mais plusieurs gènes impliqués dans la pathologie? *Med Sci* 1997; 13: 1123-9.

## ■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ Et si on faisait repousser les cheveux des chauves. L'expérience a été faite chez la souris. On sait la différenciation du follicule pileux complexe: la papille dermique elle-même, sa gaine et la glande sébacée appendante sont fixées durant l'embryogenèse et restent permanentes pendant la vie post-natale, mais la pousse du cheveu est périodique, liée aux cycles de croissance, régression et repos auxquels est soumis le follicule. C'est le signal d'induction de ce cycle qui a fait récemment l'objet de la recherche d'un groupe de l'université de Chicago [1]. Les auteurs sont partis de la constatation de l'expression précoce des protéines *Lef1/Tcf* (*lymphoid enhancer factor-1/Tcell factor*) dans la peau de la souris au cours de la vie embryonnaire, expression en pointillé rappelant celle des cellules progénitrices des follicules pileux. Or ces protéines sont, on le sait, des partenaires possibles de la  $\beta$ -caténine avec laquelle leur association constitue un facteur de transcription qui serait impliqué dans la voie de signalisation *Wnt* [2] et, par là, dans le développement des follicules. Les auteurs ont alors créé une souche de

souris surexprimant une forme stable de  $\beta$ -caténine dont les séquences régulatrices ne permettraient l'expression qu'au niveau de la peau, et tronquée de façon à ne pas être dégradée. Ils ont constaté un développement du système pileux, mais surtout l'apparition après la naissance de nouveaux follicules dans les espaces interstitiels ne développant un phénotype franc que 24 jours après la naissance. Leur présence uniquement dans les espaces normalement pileux évoque l'existence d'un autre facteur d'induction encore inconnu; elle entraîne dans ces régions un développement et un épaissement de la masse épidermique. On mettait en évidence dans ces nouveaux follicules apparus à l'âge adulte des caractères de morphogenèse embryonnaire; leur différenciation, initialement bien organisée, devenait cependant progressivement aberrante, les nouveaux poils poussant dans toutes les directions. De façon caractéristique, une autre différence était retrouvée entre les follicules préexistants et les follicules d'anguilulation aberrante: l'expression de *Sonic Hedgehog* (*Shh*) avait perdu sa

polarité normale. Cette désorganisation rappelle fortement celle d'une tumeur humaine de la peau, bien différenciée, composée de kystes contenant des follicules pileux en forte densité et mal orientés, le trichofolliculome. Les souris ont développé ultérieurement des tumeurs visibles (> 1 cm) encore moins différenciées et rappelant les pilomatricomes. De nombreuses questions restent encore posées [3, 4]. Cette observation reflète-t-elle une fonction normale de la  $\beta$ -caténine ou est-elle liée à son hyperexpression? Quels sont les gènes induits par la  $\beta$ -caténine? Quel rapport avec la transmission du signal *Shh*? Peut-on différencier l'effet sur la morphogenèse embryonnaire de la tumorigenèse? Et pourra-t-on finalement manipuler la voie *Wnt*- $\beta$ -caténine pour soigner les calvities? Ce n'est sans doute pas pour demain.

- [1. Gat U, et al. *Cell* 1998; 95: 605-14.]
- [2. de la Coste A, et al. *Med Sci* 1998; 14: 994-6.]
- [3. Oro AE, Scott MP. *Cell* 1998; 95: 575-8.]
- [4. Pennisi E. *Science* 1998; 282: 1617-8.]