

Dally et Glycan K qui sont apparentés à la famille des glycanes, protéoglycans ancrés dans la membrane par une liaison glycosylphosphatidylinositol [8]. Des mutations entraînant une perte de fonction existent dans les gènes codant pour Syndecan et Dally. Il est donc désormais possible d'analyser la fonction de ces molécules dans le contrôle de la distribution de la molécule Hh.

1. Hammerschmidt M, Brook A, McMahon AP. The world according to hedgehog. *Trends Genet* 1997; 13: 14-21.
2. Ingham PW. The patched gene in development and cancer. *Curr Opin Genet Dev* 1998; 8: 88-94.
3. Bellaïche Y, The I, Perrimon N. Tout-velu is a Drosophila homologue of the putative tumour suppressor EXT-1 and is needed for Hh diffusion. *Nature* 1998; 394: 85-8.

4. Ahn J, Ludecke HJ, Lindow S, et al. Cloning of the putative tumour suppressor gene for hereditary multiple exostoses (EXT1). *Nat Genet* 1995; 11: 137-43.
5. Vortkamp A, Lee K, Lanske B, Segre GV, Kronenberg HM, Tabin CJ. Regulation of rate of cartilage differentiation by Indian hedgehog and PTH-related protein. *Science* 1996; 273: 613-22.
6. The I, Bellaïche Y, Perrimon N. Hedgehog movement is regulated through tout-velu-dependent synthesis of a heparan sulfate proteoglycan. *Mol Cell* 1999; 4: 633-9.
7. McCormick C, Leduc Y, Martindale D, et al. The putative tumour suppressor EXT1 alters the expression of cell-surface heparan sulfate. *Nat Genet* 1998; 19: 158-61.
8. Bernfield M, Gste M, Park PW, et al. Functions of cell surface heparan sulfate proteoglycans. *Annu Rev Biochem* 1999; 68: 729-77.
9. Praillet C, Grimaud, JA, Lortat-Jacob H. Les protéoglycans: rôles en pathologie. *Med Sci* 1998; 14: 421-8.
10. Lind T, Tufaro F, McCormick C, Lindahl U, Lidholt K. The putative tumor suppressors EXT1 and EXT2 are glycosyltransferases required for the biosynthesis of heparan sulfate. *J Biol Chem* 1998; 273: 26265-8.

11. Hacker U, Lin X, Perrimon N. The Drosophila sugarless gene modulates Wingless signaling and encodes an enzyme involved in polysaccharide biosynthesis. *Development* 1997; 124: 3565-73.

Yohanns Bellaïche

Équipe ATIPE URA 1857, École normale supérieure, 46, rue d'Ulm, 75005 Paris, France.

Inge The Norbert Perrimon

Department of Genetics, Howard Hughes Medical Institute, Harvard Medical School, 200 Longwood Avenue, Boston, Massachusetts 02115, États-Unis.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **P63 indispensable au développement de l'ectoderme et des membres.** Indépendamment des gènes *HOX* dont le rôle dans le développement des membres n'est plus à démontrer [1, 2] (*m/s* 1994, n° 2, p. 145-8), de très nombreux gènes sont impliqués dans les ectrodactylies, anomalies qui recouvrent une grande variété de défauts de développement des doigts. Quand l'atteinte est médiane, elle a pour conséquence une malformation dite « en pince de homard » ou mains et pieds fendus (*split hand/split foot malformation* ou SHFM) pour lesquels trois locus ont déjà été identifiés en 7q21, Xq26 et 10q24. Souvent l'ectrodactylie est associée à d'autres anomalies. Dans les syndromes EEC (*ectrodactyly, ectodermal dysplasia, facial clefts*), par exemple, viennent s'ajouter dysplasie ectodermique et fente labiale. Chez une grande famille hollandaise, un syndrome cliniquement très proche des syndromes EEC, mais avec une hypoplasie/aplasie des mamelons et des glandes mammaires, vient d'être récemment décrit. Il a été appelé *limb-mammary syndrome* (LMS) [3]. Comme celui de certains cas familiaux de EEC (EEC3), son locus est

situé en 3q27. Dans cette région, le gène *SOX2*, qui aurait fait un excellent candidat (*m/s* 1993, n° 11, p. 1247-8), fut rapidement exclu. Après avoir délimité de façon plus étroite la région candidate, les auteurs eurent la surprise de constater que *p63*, un homologue de *p53*, était en cause dans neuf cas de EEC3 [4]. Les mutations faux-sens affectent le domaine de liaison à l'ADN (exon 5 à 8), dans une région correspondant pour *p53* à un point chaud de mutation dans les tumeurs humaines. Dans un seul cas, une mutation dans l'exon 13 avec rupture du cadre de lecture devrait entraîner une protéine tronquée pour l'isotype α , en laissant intacts les isotypes β et γ . Dans la famille avec LMS, aucune mutation n'a encore été trouvée pour l'instant mais tous les exons n'ont pu être explorés et il y a tout lieu de supposer que le même gène est en cause. En effet, le gène *p63* est abondamment exprimé dans les cellules basales des couches épithéliales de la peau. En outre, son invalidation chez la souris aboutit à un phénotype très voisin [5, 6]: les souris *p63*^{-/-} ont un trouble du développement de l'épiderme, des phanères, une absence de glandes

salivaires, lacrymales et mammaires, une hypoplasie de la mandibule ainsi que des troubles du développement des pattes antérieures et postérieures. Chez l'homme, dans les EEC3 et la famille de LMS, la transmission est autosomique dominante et les mutations observées sont à l'état hétérozygote. Concernant leurs conséquences, s'agit-il d'une haplo-insuffisance ou ne serait-ce pas plutôt par effet dominant négatif ou gain de fonction? Il est encore trop tôt pour conclure mais on peut déjà affirmer que *p63* intervient chez l'embryon dans le développement et le maintien de la crête apicale ectodermique où se produisent les interactions épithélium-mésenchyme nécessaires à la morphogenèse des membres.

- [1. Renucci A, et al. *Med Sci* 1993; 9: 157-64.]
- [2. Duboule D, Sordino P. *Med Sci* 1996; 12: 147-54.]
- [3. Van Bokhoven H, et al. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 538-46.]
- [4. Celli J, et al. *Cell* 1999; 99: 143-53.]
- [5. Mills AA, et al. *Nature* 1999; 398: 708-13.]
- [6. Yang A, et al. *Nature* 1999; 398: 714-8.]