



Maladies des gènes du développement

► La dysmorphologie est l'étude du développement humain anormal s'accompagnant de malformations ou de critères morphologiques mineurs qui concernent environ 3 % des nouveau-nés. Les gènes impliqués dans le développement embryonnaire humain sont d'une grande diversité dans leur nature ou leur fonction. L'identification de phénotypes malformatifs chez l'enfant a permis de mettre en évidence des mutations dans ces gènes du développement dont un grand nombre codent pour des facteurs de transcription. Pourtant, même en nous limitant aux dysmorphies dues à des mutations de facteurs de transcription, la classification des maladies des gènes du développement est une gageure, tant les phénotypes observés sont aussi variés que le profil d'expression des gènes impliqués ou celui des cibles qu'ils contrôlent. Les mutations de plusieurs gènes du développement des familles *Hox* et *PAX* associent aux diverses dysmorphies un retard mental. Plus récemment, de nouvelles familles géniques (*SOX*, *SIX*, *TBX*...) ont été impliquées dans ces maladies. Enfin, certaines

voies de transduction du signal – comme celle relayée par Sonic Hedgehog – apparaissent également essentielles dans le développement humain normal. ◀

L'étude de mutants de drosophile présentant un défaut de segmentation ou du développement du corps [1] a permis de distinguer trois groupes de gènes impliqués dans le développement embryonnaire (*gap*, *pair-rule*, *polarité segmentaire*). La plupart d'entre eux codent pour des facteurs de transcription. Ces derniers, très conservés dans l'évolution, règlent l'expression des gènes en se liant par des motifs spécifiques à l'ADN. Depuis quelques années, la reconnaissance clinique de syndromes dysmorphiques chez l'enfant en tant qu'anomalies du développement d'origine génétique a permis d'identifier des mutations dans de nombreux gènes du développement codant également pour des facteurs de transcription [2, 3]. Ceux-ci se composent généralement d'un domaine de liaison à l'ADN et d'un domaine d'activation de la transcription et peuvent être classés sur la base de leurs motifs structuraux qui se lient à l'ADN : doigt de zinc, homéodomaine, glissière de leucine (*leucine zipper*), hélice-tour-hélice, boîtes HMG (*high mobility group*), boîtes T...

Didier Lacombe

D. Lacombe : Service de génétique médicale, CHU Pellegrin, et Laboratoire de pathologie moléculaire et thérapie génique, Université Victor-Segalen Bordeaux 2, 33076 Bordeaux, France.

Homéogènes et anomalies des membres

Anomalies dues à des mutations des gènes *HOX*

Les gènes à homéodomaine ont initialement été identifiés grâce aux conséquences majeures que leurs mutations – dites homéotiques – entraînent sur le développement de la segmentation de la drosophile. Les gènes *Hox*, remarquablement conservés au cours de la phylogenèse, ont une expression spatio-temporelle colinéaire du développement de l'axe antéro-postérieur de l'embryon, notamment au cours du développement des membres. Ces gènes se caractérisent par un homéodomaine carboxy-terminal qui correspond à un motif de 60 acides aminés se fixant à l'ADN. Chez la drosophile, le complexe Hom-C se répartit en deux groupements, bithorax et antenapedia. Chez les vertébrés, il existe 39 gènes *HOX* organisés en 4 complexes (*HOXA*, *HOXB*, *HOXC*, *HOXD*). Des données moléculaires récentes indiquent que les protéines *Hox* interagissent avec d'autres protéines à homéodomaine et fonction-

ment dans des complexes multiprotéiques [4].

Ce rôle-clé de la morphogenèse a longtemps fait suspecter l'existence de mutations des gènes *Hox* dans des phénotypes malformatifs sévères chez l'homme et chez la souris (*m/s* 1993, n°2, p. 157). Des modèles murins obtenus par mutagenèse dirigée ont par la suite démontré que les gènes *Hox*, particulièrement ceux des complexes A et D, sont impliqués dans la formation des extrémités. Ainsi, des souris présentant une invalidation du gène *Hox d13* associent une réduction de taille de pièces osseuses des doigts, une absence de certaines phalanges, des fusions osseuses et une polydactylie [5]. Une délétion dans le gène *Hox a13* est responsable chez la souris d'un arrêt de formation des doigts et d'une hypodactylie [6].

Chez l'homme, le gène *HOX D13* a été impliqué dans la synpolydactylie (syndactylie type II) par un mécanisme de gain de fonction avec expansion d'un groupement alanine dans la région amino-terminale située en dehors de l'homéodomaine [7]. La synpolydactylie est une affection dominante caractérisée chez les hétérozygotes par des syndactylies III/IV des doigts et IV/V des orteils avec la duplication d'un rayon dans la syndactylie membraneuse. Le phénotype homozygote est plus sévère et associe la transformation de métacarpes et de métatarses en os courts du carpe et du tarse. L'expansion de polyalanine se situe généralement entre 7 et 14 résidus ; des expansions plus grandes semblent produire un phénotype plus sévère. Des garçons affectés dans une famille avec une grande expansion présentent également un hypospadias. Le gène *HOX D13* est en effet exprimé dans le tubercule génital [8]. Un autre mécanisme, l'haplo-insuffisance a été proposé pour expliquer un nouveau phénotype de polydactylie pré et post-axiale des pieds associé à une délétion couvrant la région chromosomique 2q31, qui inclut la majorité des gènes *HOXD* (*D3-D13*). Les patients présentent des membres rudimentaires (monodactylie ou oligodactylie) et des anomalies génitales à type d'hypoplasie pénoscrotale [9]. On ne peut cependant exclure que cette monodactylie résulte d'une hémizygotie pour un autre gène

n'appartenant pas au complexe *HOXD*. Une délétion de 5 des gènes de ce complexe (*D8-D13*) associée à une délétion du gène *EVX2* a été impliquée dans une forme atypique de synpolydactylie [10]. Une hémizygotie de gènes de ce complexe semble donc responsable d'anomalies plus ou moins sévères des membres, avec un certain degré de corrélation phénotype-génotype selon le nombre de gènes *HOXD* du complexe délétés.

Enfin, une mutation du gène *HOXA13* a été identifiée dans une famille présentant un syndrome main-pied-utérus, qui associe des anomalies mineures des extrémités (raccourcissement du premier et du cinquième rayon des mains et des pieds), des malformations génito-urinaires chez la femme (utérus bicorne ou didelphie) et un hypospadias chez l'homme [11].

Anomalies dues à des mutations dans d'autres gènes à homéodomaine

La première mutation d'un gène à homéodomaine associée à un syndrome dysmorphique décrite chez l'homme a porté sur le gène *MSX2* dans une famille où ségrégeait, sur un mode dominant, une crâniosténose type Boston [12]. Depuis, des mutations de *MSX2* ont été identifiées dans des cas de foramen pariétal isolé sans crâniosténose, ce qui semble traduire la variabilité d'un spectre clinique lié à une différenciation ostéogénique anormale du crâne. Les gènes *MSX* font partie d'une petite famille de gènes proches du gène *msh* (*muscle-segment homeobox*) de drosophile. Ils sont exprimés dans la crête neurale, les placodes sensorielles et les dents. Une mutation hétérozygote de l'homéodomaine du gène humain *MSX1* est responsable d'une agénésie sélective des secondes prémolaires et des troisièmes molaires [13].

Finalement, certains patients atteints de schizencéphalie sont porteurs de mutations du gène *EMX2*, un gène à homéoboîte impliqué dans le développement du système nerveux central [14]. La schizencéphalie est une malformation rare chez l'homme caractérisée par une fente des hémisphères cérébraux. Les mutations de *EMX2* sont préférentiellement identi-

fiées dans les cas de schizencéphalie sévère (type II) avec un large défaut parenchymateux, une fente holohémisphérique et un retard mental.

Anomalies des membres et gènes à boîte T

Le syndrome de Holt-Oram, qui associe des malformations cardiaques et des anomalies du rayon radial des membres supérieurs comme des pouces triphalangiens (*figure 1*) est dû à des mutations dans le gène *TBX5* [15]. Le gène *TBX5* (*T box factor 5*) est un des membres de la famille à boîte T, dont on connaît plus de 20 gènes et dont *Brachyury* est le chef de file. Les anomalies des membres supérieurs rencontrées dans le syndrome de Holt-Oram sont volontiers asymétriques, voire unilatérales, et les anomalies cardiaques peuvent être asymptomatiques. L'expressivité du syndrome est variable, pouvant se limiter à l'atteinte d'un seul des deux appareils et parfois hétérogène au sein d'une même famille. Des mutations dans un autre gène de cette famille, *TBX3*, ont été identifiées dans un syndrome rare associant des anomalies des extrémités, de l'appareil génital et des glandes mammaires [16].

Les gènes PAX

Les gènes contenant des boîtes paired (domaine de liaison à l'ADN de 128 acides aminés), ont été dénommés gènes *PAX*. Le motif paired a une propriété de liaison à l'ADN par deux motifs hélice-tour-hélice et certains gènes *PAX* (*PAX3/PAX7*, *PAX4/PAX6*) ont aussi un deuxième domaine de liaison à l'ADN de type homéoboîte (*m/s* 1997, n°2, p. 147-55). La famille de gènes *PAX* a été identifiée par homologie avec des gènes de segmentation de la drosophile (*paired*, *gooseberry-proximal* et *gooseberry-distal*). Chez la souris comme chez l'homme, 9 gènes *PAX* ont été identifiés et numérotés de *PAX1* à *PAX9*. Ils sont très bien conservés au cours de l'évolution et existent également chez le poisson-zèbre ou les céphalopodes. Ils ont été classés en 4 groupes de paralogues qui partagent une organisation commune de motifs protéiques (*PAX1/PAX9*, *PAX2/PAX5/PAX8*, *PAX3/PAX7*, *PAX4/PAX6*) et un patron d'expression similaire au cours

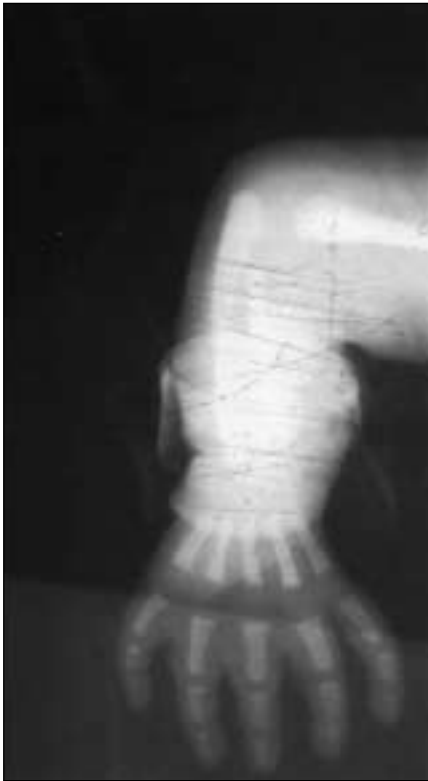


Figure 1. **Syndrome de Holt-Oram.** Anomalies du rayon radial des extrémités à type de pouces triphalangiens chez un enfant.

de l'embryogenèse [17]. Les gènes *PAX* ne sont pas regroupés dans le génome, mais sont localisés sur différents chromosomes.

Cinq gènes *PAX* sont actuellement impliqués dans des dysmorphies chez l'homme (Tableau I). Les anomalies du développement sont dues à une haplo-insuffisance alors que des mécanismes de gain de fonction ont été impliqués dans certaines formes de cancers. Par exemple, un gène chimérique impliquant *PAX3* a été identifié dans des cas de rhabdomyosarcome chez l'enfant [18].

Mutations de *PAX3* et syndromes de Waardenburg

Des mutations dans le gène *PAX3* sont responsables du mutant *Spotch* chez la souris, phénotype qui associe anomalies de la pigmentation (tache blanche sur l'abdomen, la queue ou l'extrémité des pattes) et défauts de fermeture du tube neural. La reconnaissance du phénotype murin a permis d'identifier des mutations dans le gène homologue humain *PAX3* chez des patients atteints de syndrome de

Waardenburg de type 1 (SW1), affection dominante autosomique (*m/s* 1995, n° 1, p. 133) [19]. Le SW1 touche principalement les tissus déri-

vés des crêtes neurales, associant une dystopie des canthi (déplacement exagéré des angles internes des yeux), une pigmentation anormale (hétérochromie irienne, mèche de cheveux blancs, taches achromiques), une surdité de perception par atteinte des cellules de Corti qui ont pour origine les crêtes neurales, et des critères dysmorphiques inconstants (synophris, racine du nez large). Deux mutations homozygotes de *PAX3* ont été rapportées chez l'homme avec un phénotype très similaire à celui de la souris dans un cas (exencéphalie, arthrogrypose) et dans l'autre, un aspect de syndrome de Waardenburg de type 3 avec une dystopie des canthi sévère, un albinisme partiel et une anomalie majeure des membres supérieurs. Le SW3 (ou syndrome de Klein-Waardenburg) associe au phénotype de SW1 des anomalies des membres supérieurs. On sait à présent qu'il est lié à des mutations de *PAX3*, même dans le cas original décrit par Klein. Une autre mutation de *PAX3* (Asn47Lys) a été retrouvée dans une famille où le syndrome craniofacial est associé à une surdité et des anomalies des mains. Le SW de type 2 se distingue du SW1 par l'absence de dystopie des canthi et est associé le plus souvent à des mutations du gène *MITF* (*microphthalmia*) sur le chromosome 3q12.3-

Tableau I		
GÈNES <i>PAX</i> IMPLIQUÉS DANS DES SYNDROMES DYSMORPHIQUES CHEZ L'HOMME		
Gène	Localisation chromosomique	Phénotype délétère chez l'homme
<i>PAX2</i>	10q25	Colobomes du nerf optique et anomalies rénales
<i>PAX3</i>	2q35	Syndrome de Waardenburg (types I et III)
<i>PAX6</i>	11p13	Aniridie Anomalie de Peter's Cataracte Kératite Dysplasie fovéale
<i>PAX8</i>	2q12-q14	Dysgénésie thyroïdienne (hypoplasie, ectopie)
<i>PAX9</i>	14q12	Hypodontie

p14.1 [20]. Le gène *MITF* code pour un facteur de transcription de type hélice-boucle-hélice et glissière de leucine, exprimé dans la peau chez l'adulte et la rétine, la vésicule optique et le follicule pileux chez l'embryon. Ainsi, dans cette pathologie, cette différence mineure de morphologie faciale – présence ou absence d'une dystopie des canthi – permet de classer les patients dans deux groupes cliniques différents et a permis de corrélérer des phénotypes à des génotypes distincts.

Mutations de *PAX6* et anomalies ophtalmologiques

Le gène *PAX6* est un autre membre de cette famille multigénique impliqué dans le contrôle de la morphologie de l'œil dans de nombreuses espèces. Des mutations de *PAX6* sont en effet responsables du phénotype *eyeless* de la drosophile et *small eye* (microphthalmie) chez la souris, et de l'aniridie chez l'homme [21]. L'aniridie peut faire partie chez l'enfant du syndrome WAGR qui associe une tumeur de Wilms, des anomalies génito-urinaires et un retard mental par haplo-insuffisance de gènes contigus incluant *PAX6* sur le chromosome 11p13. Des mutations hétérozygotes du gène *PAX6* sont également décrites chez des patients avec anomalie de Peter's (défaut congénital de la chambre antérieure de l'œil) [22]. L'anomalie de Peter's peut faire partie d'un syndrome dysmorphique plus complexe, le syndrome de Peter's Plus, en association avec un nanisme rhizomélisque, un retard mental, une dysmorphie faciale et diverses autres anomalies. Des mutations de *PAX6* sont aussi rapportées à l'état hétérozygote dans des cas de cataracte, de kératite autosomique dominante, ou d'hypoplasie fovéale, sans véritable corrélation phénotype-génotype.

Phénotypes liés à des mutations dans d'autres gènes *PAX*

Un autre exemple en pathologie humaine est l'identification de mutations du gène *PAX2* chez des patients associant des colobomes du nerf optique et des anomalies rénales (reflux vésico-urétéral, hypoplasie rénale) [23]. Le gène *PAX2* est exprimé au cours du développement du rein, du bourgeon urétéral, de la

vésicule optique, de l'oreille et du système nerveux central. Des mutations de *PAX2* ont également été retrouvées chez des patients affectés d'hypoplasie rénale isolée ou associée avec une microphthalmie et une dégénérescence rétinienne.

Le produit du gène *PAX8* active la transcription de 2 gènes spécifiques de la thyroïde, la thyroglobuline et la thyroperoxydase. Des mutations de *PAX8* ont été identifiées [24] dans quelques cas sporadiques ou familiaux d'hypothyroïdie congénitale due à une dysgénésie thyroïdienne (hypoplasie ou ectopie de la glande thyroïde).

L'absence congénitale de dents (agénésie ou hypodontie) dont les bases génétiques sont encore largement méconnues, est une des plus fréquentes anomalies du développement chez l'homme. Une mutation (insertion nucléotidique de l'exon 2) de *PAX9* aboutissant à un codon stop a récemment été rapportée dans une grande famille dans laquelle ségrège sur un mode dominant une forme d'hypodontie avec absence de la plupart des molaires définitives maxillaires et mandibulaires et parfois des incisives et des prémolaires [25].

Enfin, des mutations du gène *PAX1* ont été identifiées au locus *undulated* chez la souris entraînant des anomalies sévères de la segmentation vertébrale et costale. La corrélation avec un phénotype humain n'est pas actuellement démontrée (spina bifida, anomalie de Klippel-Feil?). L'extraordinaire hétérogénéité des phénotypes cliniques engendrée par les mutations des gènes *PAX* illustre bien le pleiotropisme des fonctions de ces gènes. Celles-ci incluent un contrôle de la prolifération de cellules précurseurs au cours de l'organogenèse, un maintien des centres organisateurs (*PAX2*, *PAX5*), une induction primaire des organes (*PAX2*, *PAX6*), un rôle dans la segmentation et la différenciation cellulaire. Les voies génétiques les plus anciennes de l'évolution sont, probablement, en partie conservées chez les vertébrés.

Syndromes dysmorphiques avec retard mental

Syndrome de Rubinstein-Taybi

Le syndrome de Rubinstein-Taybi (SRT) se caractérise par un retard de

développement psychomoteur, un retard de croissance, des pouces et des gros orteils larges avec possible déformation angulaire et duplication de la dernière phalange, ainsi qu'une dysmorphie faciale (*m/s 1996*, n°6, p. 825). L'aspect facial classique chez l'enfant associe une orientation en bas et en dehors des fentes palpébrales, des replis épicanthiques, un ptosis, un strabisme, une voûte palatine très ogivale, des oreilles bas implantées en rotation postérieure, et – enfin un nez marqué avec racine protruse, septum long et saillant, et columelle courte. Le phénotype facial est évolutif, cette dysmorphie faciale ne devenant caractéristique que dans l'enfance. D'autres anomalies (oculaires, génito-urinaires, osseuses, cutanées, cardiaques, digestives...) ont été rapportées ainsi qu'un risque tumoral accru. Ces tumeurs touchent essentiellement le système nerveux (médulloblastome, gliome, neuroblastome, méningiome), mais d'autres tumeurs ont également été décrites dont quelques cas de leucémies aiguës lymphoblastiques ou myéloblastiques. Un excès de cicatrisation anormale de type chéloïde existe aussi chez les patients atteints de SRT.

La grande majorité des cas sont sporadiques, mais quelques rares familles de transmission dominante ont été décrites. Une microdélétion cryptique du chromosome 16p13.3 détectable par hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) est identifiable chez environ 12% des patients atteints de SRT [26]. Des mutations ponctuelles non-sens et des délétions, suggérant un mécanisme d'haplo-insuffisance, ont été mises en évidence dans le gène qui code pour la protéine CBP (*CREB binding protein*) [27]. CBP et son homologue p300 sont des co-activateurs de transcription qui interviennent dans diverses voies de transduction de signal déclenchées en réponse à des stimulus extracellulaires, et jouent un rôle important dans la régulation de la croissance et de la différenciation cellulaire [28]. CBP est notamment un co-activateur de l'expression de gènes possédant des éléments *cis*-régulateurs CRE (*cAMP response elements*, ou *cAMP-regulated enhancer*) régulés par l'AMP cyclique. CBP se lie en effet à la forme phosphorylée de l'activateur de

Tableau II

SYNDROMES OU ANOMALIES DYSMORPHIQUES DUS À DES MUTATIONS DANS DES GÈNES CODANT POUR DES FACTEURS DE TRANSCRIPTION

Syndrome	Gène	Localisation chromosomique
Rubinstein-Taybi	<i>CBP</i>	16p13.3
ATR-X	<i>XNP</i>	Xq13.3
Rieger		
Dysgénésie irido-cornéenne	<i>PITX2</i>	4q25
Anomalie de Rieger avec glaucome précoce	<i>FKHL7</i>	6p25
Cataracte	<i>PITX3</i>	10q25
Microphthalmie	<i>CHX10</i>	14q32
Saethre-Chotzen	<i>TWIST</i>	7p21
Holt-Oram	<i>TBX5</i>	12q21
Schinz (ulnar-mammary)	<i>TBX3</i>	12q23-q24.1
Dysplasie campomélique	<i>SOX9</i>	17q24
Shah-Waardenburg	<i>SOX10</i>	22q13
Dysplasie cléidocranienne	<i>OSF2/CBFA1</i>	6p21
Greig		
Pallister-Hal	<i>GLI3</i>	7p13
Polydactylie post-axiale A et B		
Townes Brocks	<i>SALL1</i>	16q12.1
Holoprosencéphalie-Agnathie	<i>TGIF</i>	18p11.3
Holoprosencéphalie	<i>SIX3</i>	2p21
Holoprosencéphalie	<i>ZIC2</i>	13q32
Anomalies de situs	<i>ZIC3</i>	Xq26.2
Anophtalmie et anomalies pituitaires	<i>ZIC9</i>	14q22.3-q23
Ongles-rotule (nail-patella)	<i>LMX1B</i>	9q34
Dyschondrostéose	<i>SHOX</i>	Xp22,Yp11.3
Dysplasie septo-optique	<i>HESX1</i>	3p21.1
Curarino		
Agénésie sacrée	<i>HLXB9</i>	7q36
Atrichie congénitale	<i>Hairless</i>	8p12
Tricho-rhino-phalangien	<i>TRPS1</i>	8q24.1
Agénésie thyroïdienne, fente palatine et atrésie des choanes	<i>TTF-2</i> (<i>FKHL15</i>)	9q22
Diabète sucré type MODY, anomalie rénale et malformation génitale	<i>TCF2</i> (<i>HNF-1β</i>)	17q21.3

La description clinique des syndromes mentionnés et l'identification des gènes qui s'y rapportent peuvent être consultés sur Orphanet (<http://orphanet.infobiogen.fr>) ou OMIM (<http://www.hgmp.mrc.ac.uk/omim/searchomim.html>)

transcription CREB (*CRE binding protein*) qui reconnaît spécifiquement les éléments CRE. Son altération peut influencer sur l'expression des différents gènes cibles de CREB ou d'autres facteurs de transcription qui interagissent avec lui, tels que TFIIB, c-Jun, c-Fos, c-Myb, des récepteurs nucléaires, et la protéine P/CAF qui présente une activité acétylase d'histone. CBP interagit aussi avec les protéines SREBP1 et 2 (*sterol regulatory element binding proteins*) qui activent la transcription de gènes dont les produits interviennent dans l'internalisation cellulaire

(récepteurs des LDL) ou la synthèse du cholestérol (HMG-CoA synthase et HMG-CoA réductase), ce qui indique que CBP régule une partie du métabolisme du cholestérol.

Le gène *CBP* a été impliqué dans des leucémies aiguës myéloïdes (sous-types M4 et M5) par des mécanismes de translocations chromosomiques, suggérant que CBP pouvait jouer un rôle dans la leucémogénèse. Un mécanisme de perte de l'hétérozygotie pourrait être impliqué. CBP et CREB sont d'importants facteurs de régulation, mais le mécanisme par

lequel un déficit du niveau d'expression de CBP affecte le développement reste peu clair. Chez la drosophile, CBP fonctionne comme un co-activateur de *cubitus interruptus*, un composant de la voie de signalisation de *hedgehog*. Cette voie de transduction du signal a un rôle important dans le développement, et cela pourrait expliquer la contribution de CBP dans la formation embryonnaire chez les vertébrés. Le SRT est un exemple de syndrome malformatif avec retard mental dû à une anomalie du contrôle de l'expression de multiples gènes.

Syndrome ATR-X

Le syndrome α thalassémie/retard mental lié à l'X (ATR-X) associe un retard mental sévère du garçon avec hypotonie néonatale, absence de langage et encéphalopathie fixée, une dysmorphie faciale caractéristique, des anomalies uro-génitales, et une forme modérée d'hémoglobinoïse H. La dysmorphie faciale est typique: télécanthus, replis épicanthiques, dépression de la racine du nez, hypoplasie de l'étage moyen de la face, nez court et triangulaire avec narines antéversées et columelle hypoplasique ne s'étendant pas en dessous des ailes du nez, lèvres éversées et épaissies avec bouche dont la forme évoque celle d'une carpe. Les anomalies génitales consistent habituellement en un micropénis, un hypospadias et une cryptorchidie, et peuvent aller jusqu'à une ambiguïté sexuelle avec organes génitaux externes de type féminin. Ce syndrome associe un marqueur hématologique à type de forme mineure d' α -thalassémie qui se caractérise par des inclusions d'hémoglobine H dans les hématies après incubation prolongée avec du bleu de crésyl brillant. Ce marqueur étant cependant inconstant, la dysmorphie faciale apparaît comme le principal critère de diagnostic dans ce syndrome de retard mental chez le garçon [29].

Le gène du syndrome ATR-X a tout d'abord été localisé par des études de liaison génétique sur le chromosome Xq12-q21.31. Par la suite, des mutations ont été identifiées chez des patients dans le gène *XNP* [30]. Celui-ci code pour une protéine à doigt de zinc de type hélicase qui se lie à un complexe multiprotéique impliqué dans le contrôle de la transcription dont celle des gènes α -globine. Le gène *XNP* était apparu comme un bon candidat responsable de retard mental lié à l'X en raison de l'abondance de son transcript au niveau du système nerveux central et de la présomption de son implication dans la différenciation neuronale. Ce gène est un membre de la famille SNF2, qui est impliquée dans différents processus biologiques comme la régulation transcriptionnelle, la réparation de l'ADN et la ségrégation des chromosomes. Des études récentes suggèrent que la protéine *XNP* régulerait la transcription médiée par la

chromatine. Des mutations de *XNP* ont été également identifiées dans d'autres syndromes de retard mental lié à l'X, comme les syndromes de Juberg-Marsidi, de Carpenter-Waziri, de Holmes-Gang, de Smith-Fineman-Myers, ou encore une forme associée à une paraparésie spastique.

Anomalies ophtalmologiques

En dehors de *PAX6*, plusieurs autres gènes codant pour des facteurs de transcription ont récemment été impliqués dans des anomalies du développement oculaire chez l'homme.

Le syndrome de Rieger est une maladie autosomique dominante caractérisée par des anomalies de la chambre antérieure de l'œil (type Axenfeld ou Rieger), une hypoplasie dentaire, une dysmorphie crânio-faciale et une hernie ombilicale. Le premier gène impliqué *PITX2* (*pituitary homeobox2*, RIEG) est un facteur de transcription à homéoboîte de type paired-bicoid (*m/s* 1997, n°3, p.404 et 1998, n°3, p.335) [31]. Chez les malades, les mutations se situent essentiellement dans les différentes hélices de l'homéodomaine et empêchent la liaison aux séquences régulatrices (type TAAT) des gènes cibles. Des mutations de ce même gène ont aussi été identifiées dans la dysgénésie irido-cornéenne caractérisée par une anomalie de la chambre antérieure de l'œil et un risque de glaucome précoce. Enfin, chez des patients avec risque de glaucome précoce dans le cadre d'anomalie de Rieger et d'hypoplasie de l'iris, des mutations dans le facteur de transcription FKHL7 ont également été retrouvées [32].

Plusieurs gènes ont récemment été impliqués dans le déterminisme des cataractes congénitales. Le gène *PITX3* est un membre de la famille RIEG/PITX et son homologue murin (*Pitx3*) est exprimé essentiellement au niveau du développement oculaire lors des premières phases de l'embryogenèse. Des mutations de *PITX3* ont été rapportées chez des patients avec cataracte congénitale isolée ou associée à une dysgénésie mésenchymateuse du segment antérieur de l'œil [33].

La mutation récessive *or* de la souris est la cause d'une microphthalmie, d'une destruction progressive de la rétine et d'une absence de nerf optique. Elle est due à des anomalies du gène à homéodomaine *Chx10*. De nombreuses formes de microphthalmie existent chez l'homme. Il a été identifié depuis peu des mutations homozygotes de l'homologue humain *CHX10* dans des cas de microphthalmie isolée. *Chx10* semble réprimer l'expression en aval du gène *Mitf* (impliqué dans SW2) dans la rétine, permettant ainsi la prolifération des progéniteurs rétinien.

Autres syndromes, autres facteurs de transcription

Parmi les craniosténoses dont la physiopathogénie moléculaire a récemment explosé, notamment avec les gènes de la famille FGFR, on peut noter le syndrome de Saethre-Chotzen dû à des mutations du gène *TWIST* [34]. Ce gène code pour un facteur de transcription de la famille basique hélice-boucle-hélice et joue un rôle fondamental dans la gastrulation.

Un intérêt récent s'est porté sur la diversité des phénotypes associés à différentes mutations dans le gène à doigt de zinc *GLI3* (*m/s* 1998, n°5, p.607). Le spectre clinique va de la polydactylie isolée (postaxiale type A ou B ou préaxiale) (*figure 2*), à une forme associée à des anomalies modérées (macrocéphalie du syndrome de Greig) ou plus sévères (hamartome de l'hypothalamus, dysmorphie oro-faciale, imperforation anale dans le syndrome de Pallister-Hall; ou encore malsegmentation rachidienne dans le syndrome PIV) [35-37]. Le gène *GLI3* est un facteur de transcription impliqué dans la voie de transduction du signal médié par Sonic Hedgehog (Shh) à travers les récepteurs patched (PTC1) et smoothened et *via* des cibles nucléaires comme les BMP (*bone morphogenetic proteins*). La voie de Sonic Hedgehog est connue pour son rôle dans le développement embryonnaire. On connaît également désormais les pathologies associées à des mutations dans cette voie de signalisation cellulaire (*figure 3*). Des critères cliniques



Figure 2. **Polydactylie chez un enfant atteint de syndrome de Greig par mutation du gène GLI3.**

identiques peuvent se retrouver dans certains cas liés à des mutations de gènes différents mais impliqués dans la même voie de transduction. Ainsi, *CBP* impliqué dans le déterminisme du syndrome de Rubinstein-Taybi,

ZIC3 lié aux anomalies de latéralisation de type situs [38], et *SALL1* à l'origine du syndrome de Townes-Brocks [39] interviennent tous dans au moins une des étapes de la voie de transduction relayée par Shh.

Conclusions

Par le contrôle de l'expression de leurs gènes cibles, les facteurs de transcription, pour un grand nombre d'entre eux, façonnent le développement embryonnaire humain. La génétique clinique et l'identification des phénotypes dus à des mutations dans des gènes codant pour des facteurs de transcription nous permettent de mieux comprendre la fonction de ces gènes et les processus du développement normal et anormal de l'être humain. C'est aussi de cette connaissance que dépend l'aide au diagnostic et au conseil génétique pour les familles d'enfants atteints par ce type d'affection ■

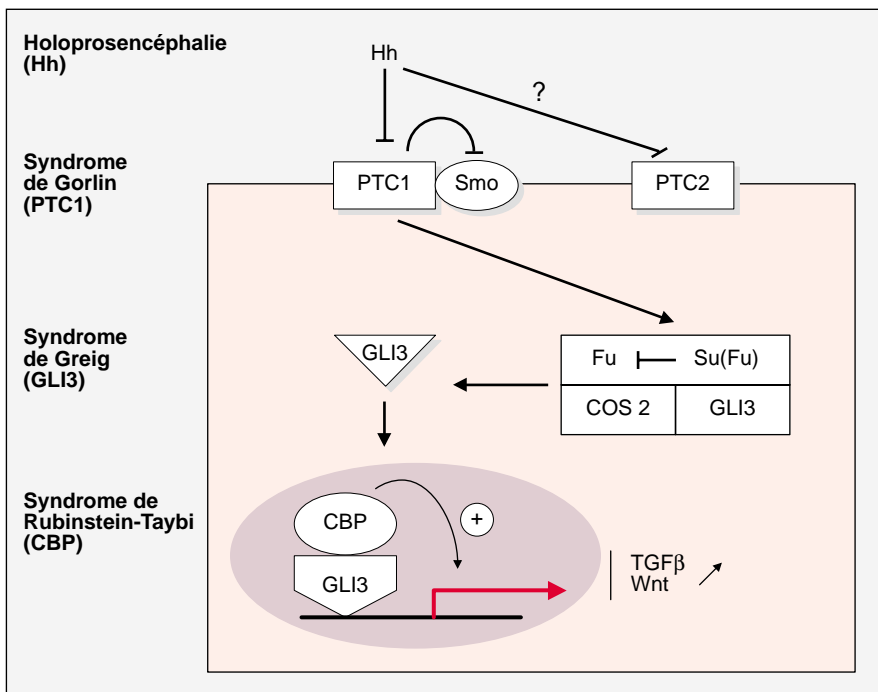


Figure 3. **Hedgehogopathies dues à des mutations sur la voie de transduction du signal relayée par Sonic Hedgehog.** En présence de Hedgehog, le récepteur Patched n'inhibe plus le récepteur Smoothened qui va ainsi activer le complexe Costal2/Fused. Ce complexe relâche alors Gli3 qui est transporté dans le noyau où il peut exercer une activité transcriptionnelle positive sur les gènes cibles TGFβ et Wnt. CBP agit comme co-activateur transcriptionnel de Gli3. Les différents syndromes dysmorphiques en rapport avec des mutations dans des gènes impliqués dans cette voie de signalisation cellulaire sont indiqués avec les gènes en cause sur le côté de la figure. Hh : Hedgehog ; PTC : Patched ; Smo : Smoothened ; Fu : Fused ; Su (Fu) : Suppressor of Fused ; Cos 2 : Costal 2.

RÉFÉRENCES

1. Nüsslein-Volard C, Wieschaus E. Mutations affecting segment number and polarity in drosophila. *Nature* 1980 ; 287 : 795-801.
2. Engelkamp D, van Heyningen V. Transcription factors in disease. *Hum Mol Genet* 1996 ; 6 : 334-42.
3. Lacombe D. Dysmorphologie et gènes du développement. *Med Sci* 1996 ; 12 : 825-30.
4. Mann RS, Affolter M. Hox proteins meet more partners. *Curr Opin Genet Dev* 1998 ; 8 : 423-9.
5. Dolle P, Dierich A, Le Meur M, et al. Disruption of the Hox d13 gene induces localized heterochrony leading to mice with neonatal limbs. *Cell* 1993 ; 75 : 431-41.
6. Mortlock DP, Post LC, Innis JW. The molecular basis of hypodactyly (Hd) leads to arrest of digital arch formation. *Nat Genet* 1996 ; 13 : 284-9.
7. Muragaki Y, Mundlos S, Upton J, Olsen BR. Altered growth and branching patterns in synpolydactyly caused by mutations in HOXD13. *Science* 1996 ; 272 : 548-51.
8. Kondo T, Zachary J, Innis JW, Duboule D. Of fingers, toes and penises. *Nature* 1997 ; 390 : 29.
9. Del Campo M, Jones MC, Veraksa AN, et al. Monodactylous limbs and abnormal genitalia are associated with hemizyosity for the human 2q31 region that includes the HOXD cluster. *Am J Hum Genet* 1999 ; 65 : 104-10.

* GLOSSAIRE *

Brachydactylie : malformation des doigts qui sont anormalement courts.

Columelle : partie externe terminale du septum nasal.

Crâniosténose : soudure prématurée d'une ou de plusieurs sutures crâniennes.

Dystopie des canthi : déplacement latéral des angles internes des yeux, la distance interpupillaire restant normale.

Holoprosencéphalie : anomalie du développement du clivage du prosencéphale et des hémisphères cérébraux, souvent associée à un défaut du développement facial de la ligne médiane. Il s'agit de la plus fréquente des malformations cérébrales.

Hypoplasie fovéale : anomalie de développement de la partie centrale de la rétine (fovea).

Hypospadias : ouverture de la paroi inférieure de l'urètre chez le garçon avec un orifice anormal situé à une distance variable de l'extrémité du gland.

Nanisme rhizométrique : petite taille disproportionnée, prédominant sur les racines ou les segments proximaux des membres.

Replis épicanthiques : replis cutanés verticaux à convexité externe recouvrant l'angle interne de l'œil.

Syndactylie membraneuse : soudure des doigts ou des orteils par les plans superficiels (par opposition à syndactylie osseuse), donnant un aspect palmé.

Synophris : aspect de convergence des sourcils sur la ligne médiane et la racine du nez.

Télécanthus : écart exagéré entre les canthi internes des yeux par des replis épicanthiques bilatéraux donnant une fausse impression d'hypertélorisme; la distance interpupillaire reste normale.

RÉFÉRENCES

11. Mortlock DP, Innis JW. Mutation of HOXA13 in hand-foot-genital syndrome. *Nat Genet* 1997; 15: 179-80.

12. Jabs EW, Muller U, Li X, et al. A mutation in the homeodomain of the human MSX2 gene in a family affected with autosomal dominant craniosynostosis. *Cell* 1993; 75: 443-50.

13. Vastardis H, Karimbux N, Guthua SW, et al. A human MSX1 homeodomain missense mutation causes selective tooth agenesis. *Nat Genet* 1996; 13: 417-21.

14. Brunelli S, Faiella A, Capra V, et al. Germline mutations in the homeobox gene EMX2 in patients with severe schizencephaly. *Nat Genet* 1996; 12: 94-6.

15. Li QY, Newbury-Ecob RA, Terrett JA, et al. Holt-Oram syndrome is caused by mutations in TBX5, a member of the Brachyury (T) gene family. *Nat Genet* 1997; 15: 21-9.

16. Bamshad M, Lin RC, Law DJ, et al. Mutations in human TBX3 alter limb, apocrine and genital development in ulnar-mammary syndrome. *Nat Genet* 1997; 16: 311-5.

17. Attié-Bitach T, Lyonnet S, Vekemans M, Lacombe D. Gènes PAX et anomalies du développement. *MT Pédiatrie* 1998; 1: 517-26.

18. Barr FG, Galili N, Holick J, Biegel JA, Rovera G, Emanuel BS. Rearrangement of the PAX-3 paired box gene in the paediatric solid tumour alveolar rhabdomyosarcoma. *Nat Genet* 1993; 3: 113-7.

19. Tassabehji M, Read AP, Newton VE, et al. Waardenburg syndrome patients have mutations in the human homologue of the Pax-3 paired box gene. *Nature* 1992; 355: 635-6.

20. Tassabehji M, Newton VE, Read AP. Waardenburg syndrome type 2 caused by mutations in the human microphthalmia (MITF) gene. *Nat Genet* 1994; 8: 251-5.

21. Jordan T, Hanson I, Zaletayev D, et al. The human PAX-6 gene is mutated in two patients with aniridia. *Nat Genet* 1992; 1: 328-32.

22. Hanson IM, Fletcher JM, Jordan T, et al. Mutations at the PAX-6 locus are found in heterogeneous anterior segment malformations including Peter's anomaly. *Nat Genet* 1994; 6: 168-73.

23. Sanyanusin P, Schimmenti LA, Mc Noe LA, et al. Mutation of the PAX2 gene in a family with optic nerve colobomas, renal anomalies and vesicoureteral reflux. *Nat Genet* 1995; 9: 358-63.

24. Macchia PE, Lapi P, Krude H, et al. PAX8 mutations associated with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *Nat Genet* 1998; 19: 83-6.

25. Stockton DW, Das P, Goldenberg M, et al. Identification of the gene causing autosomal dominant molar hypodontia (abstract). *Am J Hum Genet* (Suppl) 1999; 65: A48.

26. Taine L, Goizet C, Wen ZQ, et al. Submicroscopic deletion of chromosome 16p13.3 in patients with Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 1998; 78: 267-70.

27. Petrij F, Giles RH, Dauwerse HG, et al. Rubinstein-Taybi syndrome caused by mutations in the transcriptional co-activator CBP. *Nature* 1995; 376: 348-51.

28. Arveiler B, Lacombe D. CBP, cancer et dysmorphologie. *Med Sci* 1997; 13: 587-90.

29. Villard L, Lacombe D, Fontes M. A point mutation in the XNP gene, associated with an ATR-X phenotype without α -thalassemia. *Eur J Hum Genet* 1996; 4: 316-20.

30. Gibbons RJ, Picketts DJ, Villard L, Higgs DR. Mutations in a putative global transcriptional regulator cause X-linked mental retardation with α -thalassemia (ATR-X syndrome). *Cell* 1995; 80: 837-45.

31. Semina EV, Reiter R, Leysens NJ, et al. Cloning and characterization of a novel bicoid-related homeobox transcription factor gene, RIEG, involved in Rieger syndrome. *Nat Genet* 1996; 14: 392-9.

32. Nishimura DY, Swiderski RE, Alward WLM, et al. The forkhead transcription factor gene FKHL7 is responsible for glaucoma phenotypes which map to 6p25. *Nat Genet* 1998; 19: 140-7.

33. Semina EV, Ferrell RE, Mintz-Hittner HA, et al. A novel homeobox gene PITX3 is mutated in families with autosomal dominant cataracts and ASMD. *Nat Genet* 1998; 19: 167-70.

34. El Ghouzzi VE, Le Merrer M, Perrin-Schmitt F, et al. Mutations of the TWIST gene in the Saethre-Chotzen syndrome. *Nat Genet* 1997; 15: 42-6.

35. Wild A, Kalf-Suske M, Vortkamp A, et al. Point mutations in human GLI3 cause Greig syndrome. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1979-84.

36. Kang S, Graham Jr JM, Olney AH, Bie-secker LG. GLI3 frameshift mutations cause autosomal dominant Pallister-Hall syndrome. *Nat Genet* 1997; 15: 266-8.

RÉFÉRENCES

10. Goodman FR, Majewski F, Winter RM, Scambler PJ. Haploinsufficiency for HOXD8-HOXD13 and EVX2 causes atypical synpolydactyly (abstract). *Am J Hum Genet* 1999; 65 (suppl): 1675.

RÉFÉRENCES

37. Radhakrishna V, Wild A, Grzeschik KH, Antonorakis SE. Mutation in GLI3 in post-axial polydactyly type A. *Nat Genet* 1997; 17: 259-60.
38. Gebbia M, Ferrero GB, Pilia MT, et al. X-linked situs abnormalities result from mutations in ZIC3. *Nat Genet* 1997; 17: 305-8.
39. Kohlhase J, Wischermann A, Reichenbach H, et al. Mutations in the SALL1 putative transcription factor gene cause Townes-Brocks syndrome. *Nat Genet* 1998; 18: 81-3.

TIRÉS À PART

D. Lacombe.

ms2000

Summary

Developmental gene diseases

Developmental genes are involved in various molecular mechanisms of cellular growth and differentiation. The identification of human dysmorphic syndromes have led to the detection of mutations in numerous of these developmental genes. A majority of them encode transcription factors. We focus this review on the description of developmental disorders due to mutation in transcription factors. These proteins bind DNA by specific structural domains and regulate the expression of target genes. *HOX* and *PAX* gene families

involvement in human pathology is growing in complexity. Various mutations in different developmental genes add mental retardation to the phenotype, suggesting that these genes play a role in cranio-facial and central nervous system development. New gene families (*SOX*, *SIX*, *TBX*...) are emerging in developmental biology. Some transduction signal pathways – as the one mediated by Sonic Hedgehog – are well conserved during evolution and appear to be involved in normal human development, as shown by the phenotypical effects of mutations in genes that intervene at different stages of this signal transduction pathway.



**26^e SYMPOSIUM
EUROPÉEN DES PEPTIDES**

**Montpellier, France
10-15 septembre 2000**

- Le 26^e Symposium Européen des Peptides (26th EPS) aura lieu à Montpellier, France du 10 au 15 septembre 2000. C'est un événement biennal, qui regroupe plus d'un millier de personnes et qui est le congrès de référence dans le monde du **Peptide** (le dernier symposium, qui s'est déroulé en France, a été organisé par le Professeur Bricas en 1968). Il est organisé sous les auspices de la Société Européenne des Peptides (EPS) et, cette année, du Groupe Français des Peptides et Protéines (GFPP). L'organisateur, le Professeur Jean Martinez, vous attend à Montpellier.
- Un présymposium sur le suivi analytique des réactions organiques sur support solide aura lieu le samedi 9 septembre 2000 et est organisé par le Professeur Jean-Louis Aubagnac.
- Consultez notre site web pour toute information et inscription.

Site web : <http://ww2.pharma.univ.montp1.fr/26-EPS>

Date limite d'inscription : 1^{er} mars 2000