

■■■■ **La téléthonine et la myopathie des ceintures.** Les myopathies autosomiques récessives des ceintures ou *limb girdle muscular dystrophies* (ARLGMD2) forment un groupe d'affections musculaires hétérogènes tant sur le plan clinique que génétique. On note en effet 8 locus distincts dont 6 gènes déjà identifiés codant pour : la calpaïne 3 (LGMD2A) (*m/s* 1999, n° 12, p. 1428), la dysferline (LGMD2B) et les 4 sarcoglycanes γ , α , β , δ (LGMD2C-F) (*m/s* 1995, n° 12, p. 1732; 1996, n° 12, p. 1445; 1998, n° 4, p. 520). Le gène de la LGMD2G avait été localisé en 17q11-12 grâce à l'étude de deux familles brésiliennes dont certains membres étaient atteints de dystrophie musculaire des ceintures proximales peu sévère et non liée aux autres locus. Après avoir construit une carte physique de cette région, un groupe international [1] vient d'accuser un gène qui avait été précédemment décrit et dont la protéine correspondante a été baptisée « téléthonine ». Il s'agit d'une protéine de 19 kDa, présente exclusivement dans le muscle strié et cardiaque, et localisée au niveau de la strie Z du sarcomère. Elle est phosphorylée par la titine, une protéine essentielle à l'élasticité du sarcomère, et qui définit des points d'ancrage pour d'autres protéines sarcomériques (*m/s* 1997, n° 10, p. 1189). Les mutations ont été identifiées jusqu'à présent dans 3 familles et correspondent à des mutations ponctuelles ou à une délétion de petite taille (2 bases) responsables d'un arrêt prématuré de la traduction. Lorsque l'on compare les fonctions présumées, d'après leur structure, des protéines en cause dans cette famille clinique, en dehors des sarcoglycanes qui appartiennent au même complexe transmembranaire, l'hétérogénéité est grande, et seule la clarification de ces diverses fonctions donnera un éclairage nouveau sur la physiologie musculaire. Enfin, si l'on est satisfait de voir progressivement s'assembler le puzzle des LGMD2,

puisqu'il ne reste plus à identifier que la forme LGMD2H, on reste néanmoins circonspect sur le choix des dénominations protéiques qui sont désormais bien éloignées de toute considération fonctionnelle, physiopathologique ou structurale...

[1. Moreira ES, *et al. Nat Genet* 2000; 24: 163-6.]

■■■■ **Nanisme campomélique : le rôle des régions régulatrices de proximité.** Le nanisme campomélique (DCM1), décrit par Pierre Maroteaux en 1971, possède un phénotype clinique et radiologique caractéristique : visage plat, hypertélorisme, incurvation des os longs, hypoplasie des omoplates. Dans cette chondrodysplasie sévère, la plupart des malades meurent de détresse respiratoire en période néonatale, en raison de l'étroitesse du thorax et de l'hypoplasie trachéobronchique. Considéré d'abord comme autosomique récessif, on s'aperçut ensuite que le nanisme DCM1 répondait à une transmission dominante, les familles dont les parents étaient sains mais dont plusieurs membres dans la fratrie étaient atteints s'expliquant par une mosaïque germinale chez l'un des parents. Puis, deuxième surprise, l'établissement du caryotype révéla que de nombreux nouveau-nés atteints, se présentant comme des filles, avaient en fait un caryotype masculin : 46,XY. Dans trois quarts des cas en effet, les garçons atteints de DCM1 ont une réversion ou une ambiguïté sexuelle. La raison de cette étrange association, nanisme et réversion sexuelle, fut fournie par la découverte du gène en cause, *SOX9*, localisé en 17q24. En effet, la particularité des gènes *SOX* (*SRY box containing*) est de coder pour des facteurs de transcription possédant une boîte de liaison à l'ADN de type HGM (*high mobility group*) similaire à celle de *SRY* [1]. Certains sujets atteints de DCM1 présentaient des translocations avec un point de cassure en 17q24 (ce qui avait permis

de trouver le locus de DCM1), et chez les malades à caryotype normal, diverses mutations furent découvertes dans le gène *SOX9*. Tout semblait donc clair : le nanisme campomélique résultait d'une haplo-insuffisance de *SOX9*. Du reste, chez la souris, au cours de l'embryogenèse, *SOX9* intervient dans la formation du squelette et la détermination sexuelle [2]. Pendant la chondrogenèse, *SOX9* est co-exprimé avec *Col2A1*, le gène codant pour le collagène de type II, principale protéine de la matrice cartilagineuse, et *Sox9* a une action de régulation sur *Col2A1* [3]. Il restait toutefois une interrogation : chez certains malades porteurs de translocation, les points de cassure en 17q24 étaient situés non pas dans le gène *SOX9* lui-même mais en amont, à des distances variables pouvant aller jusqu'à 130 kb du site de transcription en 5' du gène [4]. L'analyse de cette région en amont (où aucun autre gène n'a été trouvé) montre certains éléments très conservés (homme, souris, poulet) essentiels à l'expression de *SOX9*. Des précisions viennent d'être apportées sur ces éléments régulateurs par une équipe australienne [5]. La région s'étendant de 193 à 73 pb en amont du site de transcription de *SOX9* a une activité promotrice essentielle : la délétion de ce segment abolit la différence d'expression entre le testicule et l'ovaire. Il existe d'autres éléments régulateurs beaucoup plus distants qui n'ont pas encore été identifiés et dont la découverte sera d'une extrême importance dans la compréhension de ces mécanismes régulateurs.

[1. Gozé C, *et al. Med Sci* 1996; 12: 1097-104.]

[2. Morais da Silva S, *et al. Nat Genet* 1996; 14: 62-8.]

[3. Bell DM, *et al. Nat Genet* 1997; 16: 174-8.]

[4. Wirth J, *et al. Hum Genet* 1996; 97: 186-93.]

[5. Kanai Y, Koopman P. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 691-6.]