

sage. Il est donc vraisemblable que la maladie de Danon soit due à un déficit primaire en protéine LAMP-2, dont il reste à définir le rôle exact. Cette maladie a un mode de transmission récessif lié au sexe chez la souris et chez l'homme, les gènes *lamp-2* humain et murin étant situés sur le chromosome X. Cependant, il est clair que les « glyco-génoses lysosomales avec maltase acide normale » ne sont pas une seule et même maladie, puisqu'on connaît des formes à transmission dominante [8]. La suite du travail devrait permettre de définir les différents variants phénotypiques de la maladie de Danon et de rechercher les gènes responsables des autres affections de ce groupe. Par ailleurs, la maladie de Danon est le premier exemple de myopathie humaine due à des anomalies d'une protéine lysosomale membranaire. Des maladies impliquant d'autres pro-

téines de ce type sont connues, telles la cystinose [9] ou la maladie de Salla [10], affectant des transporteurs, respectivement de la cystine et de l'acide sialique. Il est clair que la saga des protéines membranaires lysosomales ne fait que commencer et que leur pathologie va certainement, dans les années à venir, renforcer le groupe déjà vaste des maladies lysosomales.

1. Neufeld EF. Lysosomal storage diseases. *Annu Rev Biochem* 1991; 60: 257-80.
2. Fukuda M. Lysosomal membrane glycoproteins. Structure, biosynthesis, and intracellular trafficking. *J Biol Chem* 1991; 266: 21327-30.
3. Andrejewski N, Punnonen EL, Guhde G, et al. Normal lysosomal morphology and function in LAMP-1-deficient mice. *J Biol Chem* 1999; 274: 12692-701.
4. Tanaka Y, Guhde G, Suter A, et al. Accumulation of autophagic vacuoles and cardiomyopathy in LAMP-2-deficient mice. *Nature* 2000; 406: 902-6.
5. Nishino I, Fu J, Tanji K, et al. Primary LAMP-2 deficiency causes vacuolar cardiomyopathy and myopathy (Danon disease). *Nature* 2000; 406: 906-10.

6. Danon MJ, Oh SJ, DiMauro S et al. Lysosomal glycogen storage disease with normal acid maltase. *Neurology* 1981; 31: 51-7.
7. Hirschhorn R. Glycogen storage disease type II: acid α -glucosidase (acid maltase) deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: Mc Graw Hill, 1995: 2443-64.
8. Byrne E, Dennett X, Crotty B, et al. Dominantly inherited cardioskeletal myopathy with lysosomal glycogen storage and normal acid maltase levels. *Brain* 1986; 109: 523-36.
9. Town M, Jean G, Cherqui S, et al. A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. *Nat Genet* 1998; 18: 319-24.
10. Verheijen FW, Verbeek E, Aula N, et al. A new gene, encoding an anion transporter, is mutated in sialic acid storage diseases. *Nat Genet* 1999; 23: 462-5.

Catherine Caillaud
Livia Poenaru

Laboratoire de Génétique et Inserm U. 129, CHU Cochin-Port-Royal, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **À l'écoute des moteurs dans les surdités.** Les myosines sont pourvues d'une tête qui glisse le long des filaments d'actine. Ce sont de véritables moteurs moléculaires, mais leurs différentes fonctions sont loin d'être complètement élucidées [1]. Les myosines de classe II (ou conventionnelles) sont largement exprimées dans les muscles squelettiques, cardiaques, lisses et dans de nombreux autres tissus. Elles sont constituées d'une paire de chaînes lourdes, d'une paire de chaînes légères et d'une paire de chaînes légères régulatrices [2]. La connaissance du rôle biologique des myosines non musculaires provient en partie des études faites chez les invertébrés et des analogies avec la myosine II des muscles lisses et des muscles squelettiques. En ce qui concerne les surdités, l'implication de trois myosines a été démontrée (*m/s* 1995, n° 8, p. 1181) et [2]: les myosines VI, VIIA et XVII qui sont non conventionnelles (c'est-à-dire n'appartenant pas à la classe II). Pour la première fois, une myosine conventionnelle vient d'être impliquée dans une surdité. Le gène

MYH9, codant pour une chaîne lourde de myosine humaine non musculaire de type A, et localisé en 22q11.2 est en effet muté dans une surdité dominante autosomique non syndromique peu fréquente, DFNA17, [3]. La mutation observée touche une région très conservée dans l'évolution qui doit altérer l'hélice SH1. Or, on sait que les hélices SH1 et SH2 jouent un rôle essentiel dans les changements de conformation du domaine moteur au niveau de la tête de la myosine. Dans la DFNA17, l'atteinte auditive débute vers l'âge de 10 ans, touche surtout les hautes fréquences et, à partir de la troisième décennie, entraîne une surdité plus ou moins sévère qui ressemble à la presbycusie de la sénescence. L'étude histopathologique chez un malade montre une dysplasie cochléosacculaire avec dégénérescence de l'organe de Corti, de l'épithélium sacculaire et de la strie vasculaire [4]. Chez le rat, l'immunolocalisation de MYH9 montre son expression dans trois parties distinctes de la cochlée: l'organe de Corti au sein des cellules ciliées externes

(*m/s* 2000, n° 2, p. 270), la région subcentrale du ligament spiral et la membrane de Reissner*. Or, chez ce même malade, la membrane de Reissner était effondrée. On peut donc se demander si l'anomalie de la membrane de Reissner entraîne un trouble de l'homéostasie, ou si l'atteinte des fibrocytes du ligament spiral (en particulier fibrocytes III riches en actine) provoque des troubles de la tension du complexe ligament spiral-membrane basilaire, tension qui doit être importante pour la sensibilité aux hautes fréquences dans le tour basal de la cochlée. Mais nous n'en sommes encore qu'à des conjectures.

- [1. Probst FJ, et al. *Science* 1998; 280: 1444-7.]
- [2. Sellers JR. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1496: 3-22.]
- [3. Lalwani AK, et al. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1121-8.]
- [4. Lalwani AK, et al. *Audiol Neurotol* 1997; 2: 139-54.]

* Structure constituée de cellules épithéliales unies par des jonctions serrées reposant sur une couche mésothéliale lâche en regard de la rampe périlympatique vestibulaire.

■■■ **Syndrome de Rett et létalité.**

Pendant de longues années, le syndrome de Rett (RTT), maladie génétique exclusivement féminine, est resté une énigme pour les chercheurs. La recherche d'un locus fut laborieuse puisque les cas familiaux sont rarissimes. Le caractère létal pour le garçon n'était pas prouvé car aucune diminution des naissances masculines n'avait été observée dans les familles ayant une fille atteinte de RTT. On connaît, depuis l'an passé, la cause moléculaire de la maladie : il s'agit de mutations du gène *MECP2*, codant pour une protéine se liant à l'ADN méthylé, localisé en Xq28 (*m/s 1999, n° 11, p.1334*). Le recensement de nouvelles mutations se poursuit [1]. Il apparaît que les mutations faux-sens sont situées dans les domaines soit de liaison aux méthyl-CpG, soit de répression de la transcription. Elles sont moins sévères que les mutations tronquantes. Dans une forme familiale, l'une d'entre elles a même permis la survie d'un garçon jusqu'à l'âge d'un an [2]. La gravité de la maladie pourrait aussi dépendre, chez les femmes hétérozygotes, d'une inactivation préférentielle de l'X. Un groupe de chercheurs italiens et belges a entrepris l'analyse du gène *MECP2* chez des garçons ayant un retard mental lié à l'X dont le locus se situe en Xq28 [3]. Dans une famille étudiée sur trois générations avec trois garçons atteints, dans lesquelles les autres gènes de la région avaient été exclus, les chercheurs ont trouvé une mutation tronquante dans le gène *MECP2*, ségrégeant avec la maladie et présente à l'état hétérozygote chez les femmes conductrices cliniquement indemnes. Cette mutation (une transition C → T en position 1216) n'a jamais été observée ni dans des syndromes de Rett typiques, ni chez 100 femmes témoins. La symptomatologie présentée par ces sujets masculins (hypotonie, sialorrhée, paraplégie spastique, absence d'acquisition du langage) ne correspond pas à celle du RTT. En outre, la perte des mou-

vements volontaires des mains, le retard de croissance, la microcéphalie acquise, signes caractéristiques du RTT, étaient absents. Quoique les manifestations soient sévères, elles ne sont pas létales puisque les garçons malades ont atteint l'âge adulte. Fait plus surprenant encore, les femmes vectrices de la famille sont normales alors que l'étude de l'inactivation de l'X chez l'une d'entre elles montre que celle-ci se fait au hasard. Bien que cette mutation n'ait jamais encore été décrite dans des cas de syndrome de Rett typique, elle se situe dans la même région que d'autres mutations ayant pour conséquence la production de protéines tronquées entre le 384^e et le 455^e acide aminé (le codon stop de situant ici en position 406). Pour l'instant, on ne peut donc que formuler des hypothèses : (1) cette mutation ne serait pas létale chez le garçon, et son caractère plus bénin serait attesté par l'inactivation au hasard des X chez les femmes porteuses ; (2) la maladie fonctionnerait selon un mode digénique et la gravité dépendrait du second gène. En outre, comme le suggère une étude récente [4], il semble qu'un certain nombre de cas de RTT sporadiques chez des filles (20 % environ) ne soit pas dû à des mutations de *MECP2*, et qu'il faille se mettre en quête d'un autre gène.

[1. Cheadle JP, *et al. Hum Mol Genet* 2000 ; 9 : 1119-29.]

[2. Wan M, *et al. Am J Hum Genet* 2000 ; 65 : 1520-9.]

[3. Meloni I, *et al. Am J Hum Genet* 2000 ; 67 : 982-5.]

[4. Bienvenu T, *et al. Hum Mol Genet* 2000 ; 9 : 1377-84.]

■■■ **Deux gènes = trois dysplasies.**

Les dysplasies ectodermiques, isolées ou associées à d'autres anomalies, sont très nombreuses. Plusieurs dizaines sont répertoriées dans le catalogue des maladies mendéliennes humaines (OMIM) [1], et

tous les modes de transmission sont observés : lié à l'X, dominant, ou récessif. Les causes moléculaires de certaines d'entre elles ont été découvertes et la grande variété des gènes en cause atteste de la diversité des mécanismes pathologiques aboutissant à ces troubles de développement de la peau et des phanères. La récente découverte de deux nouveaux gènes impliqués dans deux formes distinctes de dysplasie ectodermique en fournit une nouvelle preuve. La dysplasie ectodermique hidrotique* ou syndrome de Clouston (MIM129500), transmise en dominance, est assez fréquente chez les Canadiens français. Le gène responsable, *GJB6*, situé dans la région péricentromérique du chromosome 13, code pour la connexine 30. Des mutations ont été observées chez une dizaine de malades [2]. La mutation faux-sens (G11R : une arginine en place d'une glycine en position 11) existant chez les Canadiens français semble assez fréquente puisqu'on la retrouve non seulement en France, mais aussi chez un malade espagnol et un africain. Or, ce même gène *GJB6* est déjà en cause dans une forme de surdité dominante non syndromique : DFNA3. Ceci n'est pas pour nous surprendre car un autre gène de la famille des connexines, *GJB3*, est aussi responsable de deux maladies, une surdité (DFNA2) et une maladie cutanée, l'érythrokratodermie *variabilis*. On entrevoit ainsi la complexité du rôle des nombreuses connexines dans les kératinocytes et les cellules auditives (*m/s 1999, n° 2, p. 275*). Par ailleurs, un gène à première vue fort différent vient d'être mis en cause dans une autre forme de dysplasie ectodermique décrite en Israël et en Italie, la CLPED1 (MIM225000), récessive cette fois, et associée à une fente labio-palatine (qui comporte une anhidrose, des syndactyliés et parfois aussi un

* Sans atteinte de la sécrétion sudorale.

retard mental). Ce gène, le *PVRL1* (ou *poliovirus receptor like*) [3] est localisé en 11p23-24, et code pour une protéine intégrale de membrane servant de récepteur à plusieurs virus de type herpès, leur permettant de pénétrer dans les cellules. Or, cette protéine, par la suite appelée nectine-1, est une molécule permettant l'adhérence d'une cellule à une autre, appartenant au système NAP (nectine-afadine-ponsine) [4]. Chez l'embryon de souris, le profil d'expression de *Pvr11* apparaît dans les épithéliums cutanés, ceux de la muqueuse olfactive, des bourgeons dentaires et du palais, ce qui correspond bien aux tissus atteints dans la CLPED1. Des mutations ont aussi été trouvées dans une maladie très proche, la dysplasie ectodermique de l'île Margarita (située au large de la côte nord-est du Venezuela) ou ED4 (MIM225060). Les malades, qui présentent une hypotrichose, une hypodontie, une onychodysplasie ainsi qu'une fente labio-palatine, ont tous à l'état homozygote une mutation non-sens au codon Trp 185. Les hétérozygotes sont très fréquents dans l'île (environ 1/26) et les auteurs se demandent s'ils n'ont pas bénéficié d'un avantage sélectif dû à une plus grande résistance aux infections virales. Ainsi, ces deux dysplasies ectodermiques, jusqu'alors distinctes, peuvent être regroupées en une seule et même entité.

[1. <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Omim>.]

[2. Lamartine J, *et al. Nat Genet* 2000; 26: 144-6.]

[3. Suzuki K, *et al. Nat Genet* 2000; 25: 427-30.]

[4. Asakura T, *et al. Genes Cells* 1999; 4: 573-81.]

■■■■ **Un gène pour les syndromes des plaquettes géantes.** Trois syndromes de transmission autosomique

dominante – l'anomalie de May-Hegglin et les syndromes de Fechtner et de Sebastian – ont en commun une thrombocytopenie, des plaquettes de grande taille et des inclusions leucocytaires. Le syndrome de Sebastian s'accompagne en outre de signes cliniques de type Alport, surdité, cataracte et néphrite. Parmi tous les gènes localisés dans la région incriminée, et identifiés grâce au séquençage complet du chromosome 22, *MYH9*, codant pour la chaîne lourde 9 de la myosine non musculaire s'avérait être un excellent candidat car il est exprimé dans les plaquettes, les monocytes et les neutrophiles. Il vient d'être également impliqué dans une surdité (*m/s* 2001, n°1, p. 96). Deux études, menées respectivement dans sept et dix familles non apparentées, ont permis de détecter sept mutations différentes, une mutation non sens retrouvée dans cinq familles et six mutations faux sens dont l'une est observée chez 7 familles [1, 2]. Le rôle très probable de ces mutations dans la pathologie observée repose sur la coségrégation avec le phénotype, leur absence chez 50 sujets sains des différentes familles, et le caractère très conservé des résidus substitués. Une étude de modélisation moléculaire a permis dans chaque cas d'apprécier les changements électrostatiques ou de conformation induits par la mutation. Le rôle du gène *MYH9* dans trois syndromes hématologiques voisins qui touchent mégacaryocytes, plaquettes et leucocytes semble donc très probable. Il reste à vérifier son implication éventuelle dans les signes spécifiques du syndrome de Sebastian et à déterminer si le phénotype observé est dû à un effet dominant négatif ou à une haploinsuffisance.

[1. Martignetti JA, *et al. Am J Hum Genet* 2000; 66: 1449-54.]

[2. The May-Hegglin/Fechtner syndrome consortium. *Nat Genet* 2000; 26: 103-5.]

INTRODUCTION TO INFECTIOUS DISEASE MODELLING AND ITS APPLICATIONS
9-20 juillet 2001
Londres, Royaume-Uni

Inscriptions

London School of Hygiene and Tropical Medicine
50 Bedford Square
London WC1B 3DP
Tél. : 44 (0) 20 7299 4648
Fax : 44 (0) 20 7323 0638
E-mail : shortcourses@Ishtm.ac.uk
<http://www.Ishtm.ac.uk>

Renseignements

Emilia Vynnycky/Richard White
London School of Hygiene and Tropical Medicine
Keppel Street
London WC1E 7HT
Tél. : 44 (0) 20 7612 7888/7873
E-mail : emilia.vynnycky@Ishtm.ac.uk
richard.white@Ishtm.ac.uk

PRIX ROBERVAL 2000

Le prix Roberval Grand Public 2000 a été attribué au livre de Bertrand Jordan « Les Imposants de la Génétique » paru aux Éditions du Seuil (collection Science ouverte). Ce prix a été fondé par l'Université de Technologie de Compiègne et le Conseil Général de l'Oise, il est destiné à un ouvrage accessible à un large public et favorisant la réflexion sur la technologie dans ses rapports avec la science, la culture et la société. Il récompense ainsi un livre à la fois pédagogique (sur les approches et les résultats de la Génétique médicale) et critique (sur les déviations auxquelles ces avancées donnent lieu de la part des politiques, des médias et parfois des chercheurs eux-mêmes).