

Mutation de l'homéogène Pax-6 dans l'aniridie humaine et murine

La mutation *small eye* (*Se_y*) de la souris est semi-dominante. A l'état hétérozygote, elle entraîne une petite taille des yeux, alors que, à l'état homozygote, elle est responsable d'une absence totale d'œil et de cavité orbitaire associées à une absence de cavité nasale, entraînant la mort immédiatement après la naissance. Cette mutation murine pourrait être l'équivalent de l'aniridie congénitale chez l'homme. Un locus codant pour ce gène humain a été caractérisé en 11p13 et un gène candidat a été isolé et séquencé, chez l'homme et chez la souris. Il s'agit d'un homéogène possédant deux types de régions conservées, le domaine homéo et un domaine *paired* caractéristique des gènes de développement de la drosophile de la classe « de type *paired* ». Le gène murin est identique au gène *Pax-6* récemment isolé [1]. On appelle gène *Pax*, chez les mammifères, une famille de gènes possédant le domaine *paired*, associé ou non à un domaine homéo. Une équipe anglo-germano-américaine de Edimbourg (GB), Newherberg (Allemagne), Nashville (TE, USA) et Houston (TX, USA) vient maintenant de démontrer que le gène *Pax-6* était muté chez des souris porteuses de différents allèles de la mutation *Se_y* [2]. Des chercheurs américains (Houston, TX et Ann Harbor, MI), finlandais (Turku), écossais (Edimbourg) et allemands (Heidelberg) viennent de compléter le tableau en rapportant que, chez l'homme, le message correspondant était, soit absent, soit tronqué dans deux familles avec aniridie congénitale [3]. Le gène codant pour cet ARm de 2,7 kb mesure plus de 50 kpb et est situé à relative proximité du locus WT1 (modifié dans des tumeurs de Wilms) [4], à environ 700 kpb du côté télomérique. Compte tenu de cette position du locus AN (c'est-à-dire du gène de l'aniridie, identique au gène *Pax-6* humain), le message doit également être absent chez tous les sujets ayant le syndrome WAGR (*Wilms tumor, aniridia, genitourinary abnormalities, mental retardation*) secondaire à des délétions hétérozygotes de la bande 11p13 [4, 5].

La symptomatologie associée à l'aniridie, et surtout aux formes homozygotes de la mutation *small eye*, indique que le gène *Pax-6*, indispensable au développement de l'œil, est également impliqué dans la différenciation des cavités nasales. En fait, cet effet sur la formation des cavités nasales peut être indirect. Le gène *Pax-6* pourrait ainsi être indispensable à la formation de la placode cristallinienne, celle-ci étant requise pour la différenciation de la cavité orbitaire. Il se pourrait alors qu'une relation existât entre la formation des structures orbitaires et nasales. Par ailleurs, la mutation *Pax-6* s'ajoute aux anomalies des gènes de développement entraînant des dysembryopathies chez la souris et, très probablement, chez l'homme. Pour ce qui concerne les gènes *Pax*, ils ont déjà été impliqués deux fois dans des malformations de la souris : la mutation *undulated* (*Pax-1*) et la mutation *splotch* (*Pax-3*) [6, 7]. Les souris *undulated* ont des malformations des vertèbres et du sternum alors que les souris *splotch* présentent également des malformations vertébrales (*spina bifida*), associées à une exencéphalie, un méningocèle et des anomalies des dérivés de la crête neurale et des structures cardiaques.

A. K.

1. Walther C, Guenet JL, Simon D, *et al.* Pax : a murine multigene family of paired box-containing genes. *Genomics* 1991 ; 11 : 424-34.
2. Hill RE, Favor J, Hogan BLM, *et al.* Mouse *small eye* results from mutations in a paired-like homeo-containing gene. *Nature* 1991 ; 354 : 522-5.
3. Ton CCT, Hirvonen H, Miwa H, *et al.* Positional cloning and characterization of a paired box - and homeo box - containing gene from aniridia region. *Cell* 1991 ; 67 : 1059-74.
4. Junien C. Les anti-oncogènes. *médecine/sciences* 1989 ; 5 : 480-8.
5. Junien C, Henri I. Bras court du chromosome 11 : empreinte parentale différentielle, tumorigenèse et perte d'allèles. *médecine/sciences* 1989 ; 5 : 480-8.
6. Balli MGR, Deutsch U, Gruss P. *Undulated*, a mutation affecting the development of mouse skeleton, has a point mutation in the paired box of Pax-1. *Cell* 1988 ; 55 : 531-5.

La revue Raison Présente et le cercle

Recherche et Critique
14, rue de l'École-Polytechnique
75005 Paris. Tél. : 46.33.03.50

vous invitent
à leur cycle de conférences
1992

La Maîtrise du Vivant

Lundi 16 mars :

Où en sont les techniques ?
E.E. Baulieu (Académie des Sciences, université Paris-Sud, INSERM, hôpital de Bicêtre). A. Kahn (INSERM, hôpital Cochin). E. Papiernik (université René-Descartes, hôpital Baudelocque).

Lundi 23 mars :

Peut-on modifier l'homme ?
H. Caillavet (ancien ministre). E. Papiernik (université René-Descartes, hôpital Baudelocque). P.A. Taguieff (CNRS, sociologie).

Lundi 30 mars :

Réflexions sur les fondements de la bioéthique
A. Memmi (université de Nanterre, écrivain). D. Jacquemin (faculté de médecine de Louvain). J.P. Thomas (philosophe).

Lundi 6 avril :

Comités d'éthique et démocratie
G. Braibant (Conseil d'État). H. Atlan (université P. et M.-Curie, hôpital de l'Hôtel-Dieu). A. Langaney (Muséum National d'Histoire Naturelle).

Pour chaque conférence, la première personnalité citée introduira et dirigera le débat. Les conférences commenceront à 18 heures précises au Collège de France, salle 8, Place Marcelin-Berthelot (rue des Écoles), 75005 Paris.