

Syndrome de Rieger : **encore un facteur de transcription** **impliqué dans une dysmorphie oculo-dento-faciale**

Au cours de ces dernières années, il est apparu évident que les gènes du développement étaient impliqués dans de nombreux syndromes dysmorphiques chez l'homme [1]. Ainsi, dans les maladies comportant des malformations oculaires, des mutations furent identifiées dans trois des gènes de la famille *PAX* (homologues de gènes de segmentation de la drosophile) : *PAX-2* ([2] et *m/s* n° 8, vol. 11, p. 1183), *PAX-3* [3] et *PAX-6* ([4-7] et *m/s* n° 2, vol. 8, p. 181 ; n° 10, vol. 10, p. 1058 ; n° 5, vol. 11, p. 776). Mais la récente découverte du gène responsable du syndrome de Rieger, apparenté à un autre gène de la drosophile, le gène *bicoid*, démontre une fois de plus l'importance de ces gènes à homéoboîte, de leur conservation évolutive, et de leur rôle en pathologie humaine.

Le syndrome de Rieger est une maladie autosomique dominante connue depuis une centaine d'années (Darwin lui consacra quelques pages [8]), caractérisée par des anomalies de la chambre antérieure de l'œil, une hypoplasie dentaire, une dysmorphie crânio-faciale caractéristique et une hernie ombilicale. Des signes secondaires et inconstants furent ensuite décrits qui vinrent compléter le tableau clinique : sténose anale, atrésie des choanes*, retard de croissance et, plus rarement, retard mental. En raison d'une délétion interstitielle en 4q25 [9] et d'une translocation *de novo* (1;4) dont le point de cassure était aussi situé en 4q25 [10], la recherche s'orienta vers cette région du bras court du chro-

mosome 4 et une liaison fut confirmée par l'équipe de Murray (Iowa, USA) par analyse de ségrégation dans plusieurs familles [11].

Les gènes *EGF* et *IL2*, candidats possibles localisés en 4q, furent exclus et une cartographie détaillée de la plus petite région commune contenant les points de cassure de deux translocations fut établie. Puis, par clonage positionnel, et à partir de bibliothèques d'ADNc provenant de cerveau fœtal et de la région crânio-faciale, la séquence complète du gène, appelé *RIEG*, fut isolée, avec quatre exons s'étendant sur 18 kb [12]. La comparaison de la séquence protéique déduite avec les séquences déjà connues montra une grande ressemblance avec une protéine murine récemment identifiée, Ptx1 ou POTX, qui est un facteur de transcription à homéoboîte synthétisé au cours du développement de l'hypophyse antérieure [13] et impliqué dans l'expression du gène codant pour la pro-opiomélanocortine [14]. La protéine déduite, appelée Solushin, ne diffère de Ptx1 que par deux acides aminés, l'un dans la deuxième et l'autre dans la troisième hélice α du motif homéo. Toutes deux possèdent un résidu lysine à la position 9 de la troisième hélice, qui est l'hélice de reconnaissance de la séquence cible d'ADN de type TAAT. Cette lysine en position 50 de l'homéoboîte est caractéristique de la famille *Bicoid* et se trouve dans *Orthodenticle* (*Otd*) de drosophile et dans ses homologues murins *Otx1*, *Otx2* [15]. Chez la drosophile, le gène *bicoid* joue un rôle essentiel dans l'établissement de la polarité antéro-postérieure de l'embryon, et donc dans le développement des structures cépha-

liques (*m/s* n° 5, vol. 12, p. 639). A cette même position 9, les autres protéines à homéoboîte possèdent aussi un acide aminé spécifique : les protéines *Antennapedia* (*Antp*) ayant un acide glutamique et les protéines de classe *POU* ayant une cystéine, pour n'en citer que quelques-unes. Par ailleurs, une séquence très conservée de 14 acides aminés, située dans la région C-terminale de l'homéoboîte, est retrouvée dans de nombreux autres homéogènes (*Ptx1*, *PRX1* et *PRX2* du poulet, *aristalless* de la drosophile). Cette spécificité est probablement liée au rôle de ce résidu en position 9 dans la reconnaissance de séquences particulières d'ADN : on a montré en effet que le résidu 9 interagit avec les deux bases suivant l'élément TAAT.

Dans le remarquable travail réalisé par l'équipe de Murray avec des collaborateurs européens, la recherche s'est poursuivie par l'isolement du gène murin, *Rieg*. Celui-ci possède 91 % d'identité avec la séquence humaine dans la région codante et 100 % dans la région codante pour l'homéoboîte. Par hybridation *in situ* chez l'embryon de onze jours, un signal très net est visible dans le mésenchyme de l'œil, l'épithélium maxillaire et mandibulaire ainsi que dans le cordon ombilical, ce qui correspond aux anomalies observées dans le syndrome de Rieger. Mais la présence d'un signal dans la poche de Rathke (structure précurseur de l'hypophyse), dans les vaisseaux vitellins et dans le mésenchyme des membres indique que le gène doit intervenir dans le développement du système nerveux central, en particulier dans la région hypophysaire d'une part (des déficiences en hor-

* Diminution du développement des fosses nasales.

mone de croissance ont parfois été observées dans ce syndrome [17] et dans le développement des extrémités, d'autre part.

Confirmation fut apportée de l'implication de ce gène dans le syndrome de Rieger par la découverte de six mutations différentes chez des patients atteints. Cinq d'entre elles se situent dans les différentes hélices de l'homéoboîte et la sixième crée un codon de terminaison supprimant la région C-terminale. Ces mutations ségrègent avec la maladie dans les familles atteintes et ne furent jamais retrouvées, par ailleurs, chez des témoins des mêmes groupes ethniques (originaires d'Europe ou des Philippines).

Le gène *RIEG* vient donc s'ajouter aux gènes codant pour des facteurs de transcription impliqués dans les syndromes dysmorphiques humains. Son étude va encore améliorer la connaissance des mécanismes complexes intervenant dans le développement du pôle céphalique, en particulier des structures oculaires et dentaires. Mais on a vu qu'il s'agissait d'un gène pléiotrope. Toutes les manifestations cliniques du syndrome de Rieger sont donc à revoir soigneusement. Enfin, on sait que dans cer-

taines familles atteintes de syndrome de Rieger, la maladie ne ségrège pas avec le locus en 4q, et qu'il existe au moins un autre gène en 13q14 [18]. Il nous tarde déjà de connaître cette autre pièce du puzzle.

S.G.

1. Lacombe D. Dysmorphies et gènes du développement. *Med Sci* 1996; 12: 825-30.
2. Sanyanusin P, Schimmenti IA, McNoe LA, Ward TA, Pierpont MEM, et al. Mutation of the PAX-2 gene in a family with optic nerve colobomas, renal anomalies and vesicoureteral reflux. *Nature Genet* 1995; 9: 358-63.
3. Hoth CF, Milunsky A, Lipsky N, Shaffer R, Clarren SK, et al. Mutations in the paired domain of the human PAX-3 gene cause Klein-Waardenburg syndrome (WS-III) as well as Waardenburg syndrome type I (SW-I). *Am J Hum Genet* 1993; 52: 455-62.
4. Jordan T, Hanson I, Zaletayev D, Hodgson S, Prosser J, et al. The human PAX-6 gene is mutated in two patients with aniridia. *Nature Genet* 1992; 1: 328-32.
5. Hanson IM, Fletcher JM, Jordan T, Brown A, Taylor D, et al. Mutations at the PAX-6 locus are found in heterogeneous anterior segment.
6. Glaser T, Jeepeal L, Edwards JG, Young SR, Favor J, et al. PAX-6 gene dosage effect in a family with congenital cataracts, aniridia, anophthalmia and central nervous system defects. *Nature Genet* 1994; 7: 463-71.
7. Mirzayans F, Pearce WG, MacDonald IM, Walter MA. Mutation of the PAX-6 gene in patients with autosomal dominant keratitis. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 539-48.
8. Darwin C. *Animals and plants under domestication*. 1. New York: D Appleton and Co, 1893: 434-61.

9. Shiang R, Bell G, Haskins-Olney A, Overhauser J, Wasmuth J, Murray JC. Mapping of ADH3, EGF, and IL2 in a patient with Rieger-like phenotype and 4q23-q27 deletion. *Am J Hum Genet* 1987; 41: A185.

10. Makita Y, Masuno M, Imaizumi K, Yamashita S, Ohba S, et al. Rieger syndrome with de novo reciprocal translocation t(1;4)(q23.1;q25). *Am J Med Genet* 1995; 57: 19-21.

11. Murray JC, Bennett RS, Kwitek AE, Small KW, Schinzel A, et al. Linkage of Rieger syndrome to the region of the epidermal growth factor gene on chromosome 4. *Nature Genet* 1992; 2: 46-9.

12. Semina Ev, Reiter R, Leysens NJ, Alward WLM, Small KW, et al. Cloning and characterization of a novel bicoid-related homeobox transcription factor gene, *RIEG*, involved in Rieger syndrome. *Nature Genet* 1996; 14: 392-9.

13. Szeto DP, Ryan AK, O'Connell SM, Rosenfeld MG. P-OTX: a PIT-1 interacting homeodomain factor expressed during anterior pituitary gland development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 7706-10.

14. Lamonerie T, Tremblay JJ, Lanctot C, Therrien M, Gauthier Y, Drouin J, et al. Ptx1, a bicoid related homeo box transcription factor involved in the transcription of the pro-opiomelanocortin gene. *Genes Dev* 1996; 10: 1284-95.

15. Drouin J. Les molécules du développement. *Med Sci* 1996; 12: 143-5.

16. Renucci A, Urier G, Gérard M, Duboule D. Contrôle des gènes *Hox* au cours du développement des vertébrés: apports de la transgénèse. *Med Sci* 1993; 9: 157-164.

17. Feingold M, Shiere F, Fogels HR, Donaldson DD. Rieger's syndrome. *Pediatrics* 1969; 44: 564-9.

18. Phillips JC, Del Bono EA, Haines JL, Pralea AM, Cohen JS, Greff LJ, Wiggs JL. A second locus for Rieger syndrome maps to chromosome 13q14. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 613-9.

Symposium International: Biologie et santé publique: Regards vers le futur. Paris, France, 4 juin 1997.

Cette réunion s'inscrit dans le cadre du Centenaire Mérieux.

Contact: Betty Dodet,
Fondation Marcel-Mérieux,
17, rue Bourgelat,
BP 2021, 69227 Lyon
Cedex 02, France.
Fax: (33) 72 73 79 93

E-mail: 100765.1401@CompuServe.Com

International Symposium on Neonatal Immunity, Annecy, France, 17-19 novembre, 1997.

Contact: Betty Dodet, Fondation Marcel-Mérieux, 17, rue Bourgelat, BP 2021, 69227 Lyon Cedex 02, France.

Fax: (33) 72 73 79 93

E-mail: 100765.1401@CompuServe.Com

International Symposium on: Vaccinotherapy for Autoimmune and Infectious Diseases, Annecy, France, 5-7 mai 1997.

Contact: Betty Dodet,
Fondation Marcel-Mérieux,
17, rue Bourgelat, BP 2021,
69227 Lyon Cedex 02, France.
Fax: (33) 72 73 79 93

E-mail: 100765.1401@CompuServe.Com

Soins et Santé Demain: Vers une santé hors murs, Lyon, France, 8-10 décembre 1997. Cette réunion s'inscrit dans le cadre des 10^{es} Entretiens Jacques Cartier.

Contact: Betty Dodet,
Fondation Marcel-Mérieux,
17, rue Bourgelat, BP 2021,
69227 Lyon Cedex 02, France.
Fax: (33) 72 73 79 93

E-mail: 100765.1401@CompuServe.Com