

Un gène à homéoboîte impliqué dans la petite taille dans le syndrome de Turner

La perte du deuxième chromosome sexuel (X ou Y) entraîne dans l'espèce humaine un phénotype clinique caractérisé à la naissance par des œdèmes des membres inférieurs, un cou court ou palmé, et ensuite par un retard de croissance et un infantilisme auxquels viennent s'ajouter diverses malformations, cardiaques, rénales, osseuses. Ce syndrome, décrit par Henry Turner il y a soixante ans, est plus fréquent qu'il n'y paraît, puisqu'il correspondrait à 1-2 % des produits de conception. Mais en raison de la létalité embryonnaire et fœtale qu'il entraîne, son incidence à la naissance n'est que de 1 sur 2500 filles.

Lorsqu'il est diagnostiqué tardivement, et parfois fortuitement pendant la grossesse (après amniocentèse chez une femme de plus de 38 ans par exemple), le syndrome de Turner pose un difficile problème de conservation ou d'interruption de la grossesse, bien que les traitements substitutifs actuels soient en mesure d'en alléger les symptômes. Ainsi, le traitement par l'hormone de croissance permet de gagner quelques centimètres chez ces personnes dont la taille moyenne sans traitement se situe aux alentours d'un mètre cinquante. Mais il est coûteux et peu spécifique puisque la concentration en hormone de croissance est absolument normale chez les sujets turnériens.

Dès la découverte de la monosomie 45,X par Charles Ford en 1959, on s'est interrogé sur l'origine des différents symptômes et, en particulier, sur la cause du retard de croissance. Car, si l'infantilisme s'explique facilement par la dysgénésie ovarienne et le déficit en œstrogènes qui s'ensuit, comment expliquer les autres signes

du phénotype turnérien ? Dans chaque cellule féminine, un X est inactivé ; dans le syndrome de Turner, l'X subsistant, qui est normal, est sélectivement actif dans toutes les cellules. Les symptômes ne peuvent donc provenir que de la perte de gènes échappant à l'inactivation sur l'X inactif, en particulier ceux de la région pseudo-autosomique commune à l'X et à l'Y, PARI (*m/s n° 1, vol. 9, p. 107*). L'implication de cette région dans le phénotype turnérien fut peu à peu confirmée par l'analyse moléculaire des délétions terminales de l'Y ou du deuxième X. La perte d'une copie de la région pseudo-autosomique PARI s'accompagne de la présence des signes de la maladie de Turner et, en particulier, de la petite taille, alors que les sujets ayant conservé deux copies intactes de la région PARI (en cas de translocation X;Y par exemple) ont une taille normale.

Il devint donc essentiel de recueillir et d'analyser le génome de tout sujet porteur d'un remaniement incomplet de PARI (délétion partielle, translocation) et atteint ou non d'un retard de croissance. Une première approche permit de réduire la région critique contenant le gène « anti-petite taille » à 170 kb. Celle-ci fut clonée en une suite de cosmides chevauchants qui, utilisés comme sondes chez d'autres malades, permit de réduire de 170 à 140 kb la région d'intérêt (*figure 1*).

Par criblage d'ADNc, piégeage d'exons et extension d'amorces à partir de divers tissus, un gène fut enfin isolé, le seul appariement de la région candidate, par un groupe d'Heidelberg en collaboration avec d'autres groupes allemands, hollandais et japonais [2]. Ce gène comporte six exons, et contient une homéoboîte, d'où son nom : *SHOX*, pour *short stature homeobox-containing*

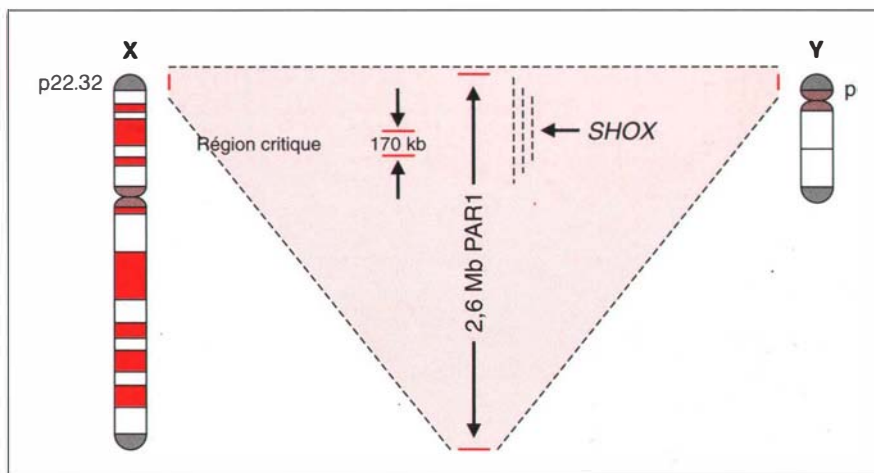


Figure 1. Isolement du gène *SHOX*, responsable probable, par haplo-insuffisance, de la petite taille dans le syndrome de Turner. (D'après [4].)

gene. Par épissage alternatif, il produit deux protéines, SHOX α , synthétisée dans de nombreux tissus, et SHOX β , absente dans le muscle squelettique, le cerveau fœtal et adulte, le rein, le foie et le poumon. Il y a tout lieu de penser que SHOX est l'homologue humain du gène *OG-12*, isolé dans le génome de la souris par une recherche ciblée des gènes à homéoboîte et qui code pour une protéine dont on ignore actuellement la fonction [3]. Il est intéressant de noter que ce gène n'est pas porté par l'X murin. Le fait qu'il soit autosomique et que la souris XO n'ait pas de retard de croissance donne très envie de l'invalider pour voir son retentissement sur la taille de la souris.

Pour ce qui est du gène humain *SHOX*, l'étude de son expression dans des lignées ne contenant, comme chromosome humain, qu'un Y ou un X inactif, prouve qu'il échappe sans conteste à l'inactiva-

tion. La petite taille du syndrome de Turner serait donc la conséquence d'une haplo-insuffisance de ce gène. Si tel est le cas, pourquoi ne trouverait-on pas aussi des mutations ponctuelles du gène *SHOX* dans des petites tailles idiopathiques? Pour le savoir, le groupe d'Heidelberg a analysé 91 sujets de petite taille. Dans une famille, une mutation ségrégeant avec le signe clinique fut observée. Cette mutation ponctuelle introduit un codon stop dont doit résulter une protéine tronquée. Elle aurait perdu la région carboxy-terminale mais conservé son homéoboîte. Elle pourrait donc rentrer en compétition avec la protéine SHOX normale pour les sites de liaison et, plutôt qu'une haplo-insuffisance, il y aurait, dans ce cas, effet dominant négatif.

Certes, d'autres travaux sont encore nécessaires pour avoir la certitude que le gène *SHOX*, et lui seul, est impliqué dans la petite taille du syndrome de Turner. Mais il est clair

que les grands syndromes chromosomiques, dont la symptomatologie semblait jadis monolithique, vont désormais être disséqués, gène à gène, et pourraient donc devenir candidats à certaines thérapies géniques spécifiques si celles-ci faisaient leurs preuves. Car l'hérédité, nous le savons depuis les travaux de Johann Mendel, est particulière, même quand elle est chromosomique.

S.G.

1. Hall JG, Gilchrist DM. Turner syndrome and its variants. *Pediatr Clin North Am* 1990; 37: 1421-36.
2. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mert A, Muroya K, Binder G, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nature Genet* 1997; 16: 54-63.
3. Rovescalli AC, Asoh S, Nirenberg M. Cloning and characterization of four murine homeobox genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 10691-6.
4. Zinn AR. Growing interest in Turner syndrome. *Nature Genet* 1997; 16: 3-4.

La Science
en fête

Journées portes ouvertes les

10-11-12 octobre

l'image dans tous ses états

Débats - Conférences - Démonstrations
Exposition d'images scientifiques

Histoire de l'idée de maladie par le Pr. Jean-Paul Lévy le 10 octobre à 14 h.

Des gènes et des hommes par le Pr. Axel Kahn le 12 octobre à 16 h.

Exposition d'œuvres artistiques

23 septembre - 31 octobre 1997

les dérivés imaginaires du corps

Christian Guichard - Jean-Claude Le Parc
Xavier Moehr - Susana Sulic - Yann Toma
Table ronde : **art et génétique** le 11 octobre à 16 h

INSTITUT COCHIN DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE
22, rue Méchain 75014 Paris
M^o St-Jacques - RER Port-Royal
Renseignements : 01 40 51 64 41
<http://www.cochin.inserm.fr/art>



RENCONTRES ART & SCIENCE



■■■ **La rencontre des PEG et du syndrome de Silver-Russel.** La découverte d'un gène soumis à empreinte qui serait impliqué, selon toutes probabilités, dans le syndrome de Silver-Russel (SRS), un nanisme à début anténatal, est l'épilogue d'une double recherche, l'une clinique et l'autre biologique. Dans le SRS, ce retard de croissance survenant presque toujours de façon sporadique dans les familles, avec parfois asymétrie corporelle totale ou partielle, l'existence de jumeaux monozygotes concordants plaide en faveur d'une maladie génétique consécutive à une néo-mutation. Mais, jusqu'à la fin des années 1980, on ne disposait d'aucune piste génétique précise. Vers 1989, la découverte de quelques rares cas de disomie uniparentale maternelle du chromosome 7 avec nanisme type SRS fut une première indication [1]. Puis, dans une démarche inverse, en analysant 33 cas de SRS, deux disomies 7 furent trouvées [2]. L'hypothèse d'un gène soumis à empreinte et ne s'exprimant que sur le chromosome 7 paternel devenait donc vraisemblable. Enfin, un remaniement chromosomique avec point de cassure en 7q25 dans un cas sporadique de SRS pouvait orienter vers cette région. Pendant ce temps, et indépendamment, au Japon, un groupe comportant plusieurs équipes, entreprenait chez la souris la chasse aux *Peg* (pour *paternally expressed genes*). Et ce, grâce à une technique nouvelle permettant de sélectionner les gènes à expression monoallélique d'origine paternelle par hybridation soustractive. Cette méthode consiste à amplifier de façon équivalente les ADNc d'embryons normaux et d'embryons parthénogénétiques (donc dépourvus de gènes d'origine paternelle), puis à effectuer trois cycles de soustraction. L'hybridation qui est ensuite réalisée ne révèle que les gènes présents dans l'ADN des embryons normaux, et absents chez les parthénogénètes, c'est-à-dire les gènes exprimés d'origine pater-

nelle. Huit d'entre eux furent ainsi piégés, de *Peg1* à *Peg8*, dont plusieurs étaient déjà connus [3]. *Peg1* n'est autre que le gène *Mest* (pour *mesodermic specific transcript*). Or *Peg1/Mest* est localisé dans la région proximale du chromosome 6 murin homologue de la région 7q21-qter du chromosome 7 humain. Il est exprimé en grande quantité pendant le début de la période embryonnaire dans les tissus mésodermiques et certaines anomalies de ce gène ont un effet léthal sur l'embryon de souris [4]. En criblant une bibliothèque d'ADNc de rein fœtal humain, ce même groupe japonais a pu isoler l'ADNc, puis le gène homologue humain *PEG1/MEST*. Grâce à un polymorphisme intragénique, et à partir de cinq familles informatives chez lesquelles il était possible de retrouver l'origine parentale de l'expression monoallélique dans des tissus mésodermiques de produits d'avortement, une expression uniquement paternelle fut retrouvée [5]. On ne connaît pas encore bien l'expression temporo-spatiale de ce gène qui, chez la souris, diminue considérablement à la fin de la période embryonnaire, mais on sait déjà que *PEG1/MEST* est faiblement exprimé dans le chorion; en revanche, il est retrouvé en grande quantité dans les môles hydatiformes (qui justement ont une double origine paternelle) [6]. Le gène *PEG1/MEST* code pour une enzyme catalytique de type hydrolase α/β . On suppose pour l'instant qu'elle pourrait métaboliser une substance jouant un rôle dans le développement et la survie des cellules mésodermiques. La confirmation définitive du rôle de *PEG1/MEST* dans le syndrome de Silver-Russel passe par la mise en évidence de mutations chez les malades et une invalidation du gène chez la souris. Notre attente sera sans doute de courte durée puisque PRESTO est le nom d'une des équipes du groupe japonais ayant entrepris cette recherche (pour *pre-cursory research for embryonic science and technology*). Dans l'avenir, il reste

à faire la chasse aux *Meg* (pour *maternally expressed genes*) en utilisant des embryons androgénètes au lieu de parthénogénètes [7], en se rappelant que, quoique logiques et intellectuellement attrayantes, les techniques d'hybridation soustractive qui doivent être utilisées dans ce type de recherche sont toujours très délicates.

- [1. Kotzot D, et al. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 583-7.]
- [2. Preece MA, et al. *J Med Genet* 1997; 34: 6-9.]
- [3. Kaneko-Ishino T, et al. *Nature Genet* 1995; 11: 52-9.]
- [4. Sado T, et al. *Dev Growth Differ* 1993; 35: 351-60.]
- [5. Kobayashi S, et al. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 781-6.]
- [6. Nishita Y, et al. *Genomics* 1996; 36: 538-42.]
- [7. Babinet C, et al. *Med Sci* 1989; 5: 8-15.]

SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE

Séance du 17 septembre 1997

Biologie des prions

Dominique DORMONT
(Commissariat à l'Énergie Atomique,
Fontenay-aux-Roses)

Introduction

Jean-Jacques FONTAINE
(École Vétérinaire, Maisons-Alfort)
L'encéphalopathie bovine
spongiforme et la tremblante
naturelle

Jean-Louis LAPLANCHE
(Hôpital Lariboisière, Paris)
Susceptibilité génétique aux
infections naturelles par les prions

Jean-Philippe DESLYS
(Commissariat à l'Énergie Atomique,
Fontenay-aux-Roses)
Notion de souche d'agents
transmissibles non conventionnels :
implications physiopathologiques

La séance aura lieu à 16 h,
Institut des Cordeliers
Amphithéâtre Bilski-Pasquier
15-21, rue de l'École-de-Médecine,
75006 Paris, France