

■■■■ **Drôles de ZIC!** Dans les trisomies 13, dépistées le plus souvent par échographie fœtale au cours de la grossesse, on trouve souvent une holoprosencéphalie (HPE) parmi les nombreuses et gravissimes malformations de cette aberration chromosomique. Cette absence de cli-vage du prosencéphale et de formation de deux hémisphères cérébraux relève de bien d'autres étiologies: on compte une quarantaine d'entrées dans OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) et on connaît déjà de nombreux gènes – dont *Sonic hedgehog* (*SHH*) (*m/s* 1997, n° 3, p. 402 et ce numéro p. 1437) – qui peuvent être impliqués dans cette anomalie, la plus fréquente des malformations cérébrales (environ 1/16000 naissances et 1/200 avortements spontanés) [1]. Jusqu'à présent, on ignorait cependant le gène en cause dans la trisomie 13. Grâce à des remaniements partiels et divers du chromosome 13, la région critique fut située en 13q32. Or, dans la région synténique chez la souris se trouve un gène, *Zic2*, de la famille des *ZIC* qui codent pour des facteurs de transcription de la superfamille *GLI*. Ces gènes interviennent précocement dans l'organogénèse et sont très conservés dans l'évolution. Le gène humain *ZIC2* vient d'être isolé [2] et il y a tout lieu de penser qu'il est en cause dans l'HPE de la trisomie 13. L'équipe américaine qui l'a étudié apporte la preuve qu'il est aussi impliqué dans les délétions de la région critique. Des insertions et des délétions au sein même du gène *ZIC2* – ayant pour conséquence une perte de fonction –, ont été retrouvées chez quatre enfants atteints de microcéphalie avec HPE alobaire. Un effet de dosage est donc fort

probable. Mais il subsiste bien des interrogations: *ZIC2* est-il aussi responsable des malformations des mains observées dans les trisomies et délétions du chromosome 13; rappelons que *GLI3*, un analogue de *ZIC2*, est impliqué dans différents syndromes malformatifs touchant le cerveau et les doigts (céphalosyndactylie de Greig, syndrome de Pallister-Hall, polysyndactylie post-axiale) [3]? Dans le développement, quelle voie de signalisation *ZIC2* emprunte-t-il? Alors qu'il serait tentant de placer *ZIC2* sur la voie *SHH*, son signal se manifeste dans la partie dorsale du tube neural, tandis que celui de *SHH* touche sa partie ventrale. Quoi qu'il en soit, le rôle des *ZIC* en pathologie du développement humain se complète puisque le rôle de *ZIC3* dans la latéralisation chez l'homme a été démontré récemment (*m/s* 1998, n° 2, p. 234).

[1. Roessler E, Menke M. *J Inher Metab Dis* 1998; 21: 481-97.]

[2. Brown SA, et al. *Nat Genet* 1998; 20: 180-3.]

[3. Gorry P, Lacombe D. *Med Sci* 1998; 14: 607-10.]

■■■■ **Rôle de FGF10 dans la croissance directionnelle des bourgeons pulmonaires.** Chez la souris, le développement embryonnaire du poumon commence à 9,5 jours postcoïtum (jpc) avec l'émergence d'un bourgeon à partir de l'endoderme ventral de l'intestin antérieur. A ce stade, le poumon présente une struc-

ture très simple, il s'agit d'un tube épithélial recouvert de mésenchyme. Ce tube épithélial va subir un premier cycle de ramification vers 9,75 jpc pour former une trachée et deux bronches. Ces deux bronches vont se ramifier à leur tour et de façon indépendante pour former ultérieurement quatre lobes à droite et un lobe unique à gauche. On a longtemps suspecté que les FGF jouaient un rôle important dans la morphogénèse du poumon chez les vertébrés. La création de souris transgéniques exprimant une version dominante négative du récepteur 2b du FGF dès 9,5 jpc dans l'épithélium pulmonaire distal avait montré l'arrêt complet des ramifications latérales à partir des deux bronches [1]. Le ligand exact de ce récepteur demandait à être précisé. Aujourd'hui Min et al. (Amgen, Thousand Oaks, CA, USA) montrent que les souris homozygotes pour une mutation dans le gène *Fgf10* présentent un poumon rudimentaire composé uniquement de la trachée [2]: aucune bronche n'est observée. Ce résultat est en accord avec le patron d'expression dynamique de *Fgf10* dans le mésenchyme pulmonaire. Le gène *Fgf10* est exprimé dans des régions spécifiques du mésenchyme situées juste au-dessus de l'endroit où les bourgeons vont se former [3]. Ce patron d'expression et les résultats de l'inactivation de *Fgf10* chez la souris montrent donc que FGF10 est impliqué dans la croissance directionnelle des bourgeons.

[1. Peters K, et al. *EMBO J* 1994; 13: 3296-301.]

[2. Min H, et al. *Genes Dev* 1998; 12: 3156-61.]

[3. Bellusci S, et al. *Development* 1997; 124: 4867-78.]



Prochaines réunions

Deuxième conférence internationale sur HLA-G et E – Printemps 2000 – Paris, France

Organisateurs :

Edgardo D. Carosella, Jean Dausset – Hôpital Saint-Louis – Centre Hayem – CEA
1, avenue Claude-Vellefaux – 75475 Paris Cedex 10, France – Tél. : + 33 (1) 53 72 21 99 – Fax : + 33 (1) 48 03 19 60