

■■■■ **Du syndrome de Liddle à l'hypertension artérielle essentielle du sujet noir.** Le syndrome de Liddle représente une forme rare héréditaire d'hypertension artérielle dans laquelle des mutations du canal sodium épithélial (ENaC) entraînent une réabsorption tubulaire excessive de sodium (*m/s n° 2, 1995, p. 296; n° 4, 1996, p. 540*). On sait depuis longtemps que l'hypertension des sujets noirs est souvent sensible au sel, s'accompagne d'une rénine plasmatique basse, et est réduite par l'administration d'un diurétique. Baker *et al.* [1] (St George's Hospital et Inserm U. 36, Paris) ont effectué une étude cas-témoins de sujets noirs habitant à Londres : 206 hypertendus et 142 normotendus. L'étude a porté sur la mutation T594M siégeant dans le dernier exon de la sous-unité β du canal sodium épithélial. Ce variant a été trouvé chez 8,3 % des hypertendus et 2,1 % des normotendus. La plupart des sujets avec le variant T594M étaient des femmes. Cependant, l'association entre la mutation et l'hypertension persistait après ajustement pour le sexe et le poids corporel. La rénine plasmatique était significativement plus basse chez les hypertendus ayant la mutation que chez ceux chez lesquels elle était absente. En revanche, l'aldostérone plasmatique n'était pas différente dans les deux groupes. La mutation en cause substitue la méthionine à la thréonine. Ce résidu en position 594 est une cible potentielle de phosphorylation par la protéine kinase C qui inhibe l'activité du canal sodium. Les lymphocytes de sujets avec la mutation T594M ont une activité accrue de ce canal, inhibée par l'amiloride, mais l'expression du mutant dans l'ovocyte de xénope n'entraîne pas d'augmentation du transport de sodium [2]. Le défaut pourrait rendre le canal sodium insensible à une régulation négative, sans altérer son activé basale. Il faut noter enfin que dans les études faites aux USA, la mutation T594M n'a été jusqu'à présent identifiée que chez les sujets

noirs chez lesquels elle pourrait représenter la cause la plus fréquente d'hypertension artérielle. Dans d'autres groupes ethniques, aucune mutation de ENaC n'a pu être mise en évidence chez les hypertendus [3].

[1. Baker EH, *et al. Lancet* 1998; 351: 1388-92.]

[2. Su YR, *et al. J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2543-9.]

[3. Melander O, *et al. Hypertension* 1998; 31: 118-24.]

■■■■ **Hétérogénéité génétique de l'amaurose congénitale de Leber.** On sait depuis longtemps que l'amaurose congénitale de Leber (LCA), qui est responsable d'une cécité néonatale, de transmission autosomique récessive, est génétiquement hétérogène (*m/s n° 9, 1989, p. 691*). La découverte d'un premier gène codant pour une guanlyl cyclase (*retGC*) spécifique de la rétine par l'équipe de Josseline Kaplan a été rapportée dans nos colonnes (*m/s n° 4, 1997, p. 581*). Le gène *RPE65* (codant pour une protéine spécifique de l'épithélium rétinien) fut ensuite impliqué [1]. Voici qu'un troisième gène, déjà isolé, peut aussi être en cause dans la maladie de Leber [2]. Il s'agit de *CRX* (pour *cone rod*) dont certaines mutations sont responsables d'une dystrophie des cônes et des bâtonnets (CRD2), maladie débutant dans la première décennie avec diminution de l'acuité visuelle et perte de la vision des couleurs. Ce gène à homéoboîte code pour un facteur de transcription essentiel au maintien des photorécepteurs. Il règle l'expression des protéines du segment externe (rhodopsine, IRBP pour *interstitial retinol binding protein* b-PDE pour phosphodiesterase B, et arrestine). C'est donc délibérément que l'équipe l'ayant isolé a recherché des mutations dans la maladie de Leber. Sur 74 malades cliniquement authentifiés, deux mutations

de *CRX* ont été découvertes. Il s'agit de délétions qui doivent altérer la structure de la protéine, mais le mécanisme pathogénique est loin d'être clair. Pour quelles raisons ce même gène peut-il entraîner soit une dystrophie des cônes et des bâtonnets, soit une maladie de Leber? Comment une mutation sur un seul allèle peut-elle être responsable de manifestations cliniques dans cette maladie réputée récessive? Car, chez ces malades, aucune mutation n'a été découverte sur le second allèle. S'agit-il, dans ces cas sporadiques, de formes dominantes? Ou bien d'un modèle digénique par interaction avec un autre gène encore inconnu? Il nous reste encore beaucoup à apprendre sur la maladie de Leber et la physiopathologie des photorécepteurs.

[1. Hamel C, Marlhens F. *Med Sci* 1998; 14: 754-7.]

[2. Freund CL, *et al. Nature Genet* 1998; 18: 311-2.]

■■■■ **Onychodystrophie unguéale et système ABO: une ancienne liaison réactualisée.** Le syndrome *nail patella* (NPS) est sans doute la première maladie génétique à avoir bénéficié d'une analyse de liaison. Son locus se situait tout près de celui du système érythrocytaire ABO, un des rares marqueurs dont on pouvait suivre la trace dans les familles pendant les années 1950, bien avant l'ère de la génétique moléculaire. Dans cette maladie, transmise en dominance, la dysplasie touche, comme son nom l'indique, les ongles et la rotule, mais aussi les os des membres supérieurs, ainsi que le parenchyme rénal. Dans la région du locus de NPS, en 9q34, un gène très conservé dans les espèces animales et connu pour régler l'organisation dorso-ventrale des bourgeons des membres chez les vertébrés a été isolé [1]. Ce gène, *LMX1B*, appartient à la grande famille des gènes codant pour une protéine à homéo-

domaine LIM. Ils jouent un rôle médiateur important dans les interactions protéiques mais aucun n'avait été impliqué jusqu'à présent en pathologie humaine. Pour *LMX1B*, toutes les preuves sont maintenant réunies pour affirmer qu'il est en cause dans le NPS. Des mutations, dont la nature devrait avoir pour conséquence la perte de l'homéodomaine, viennent d'être observées chez trois malades non apparentés. De plus, l'inactivation du gène orthologue *Lmx1B* chez la souris fournit un modèle concordant et assez spectaculaire [2]. Les souris homozygotes *Lmx1B*^{-/-} ont un trouble du développement des pattes antérieures et postérieures. Tout se passe comme si une région ventrale s'était substituée à la région dorsale : absence de poils et de griffes (appartenant à la programmation de la région dorsale), remplacés par des coussinets plantaires. Les pattes ont perdu leur inflexion et sont symétriques avec une face ventrale de chaque côté. Ce trouble du développement des extrémités ne se limite pas aux tissus ectodermiques : la clavicule, l'omoplate et les os longs sont malformés. Quant à la structure des reins, l'examen au microscope électronique révèle un épaississement irrégulier de la membrane basale glomérulaire. Le gène *LMX1B* doit donc être indispensable pour le développement de la région dorsale des pattes ainsi que pour celui du métanéphros à différents stades du développement embryonnaire.

[1. Dreyer SD, *et al. Nat Genet* 1998; 19: 47-50.]

[2. Chen H, *et al. Nat Genet* 1998; 19: 51-5.]

■■■■ **Un autre regard sur les ribosomes.** On sait depuis vingt ans que la dyskératose congénitale liée à l'X (DKC), ou maladie de Zinsser-Cole-Engman, est localisée en Xq28. Mais l'identification du gène en cause

dans cette maladie récessive liée à l'X tardait à venir. Rien d'étonnant à cela : la région Xq28 est riche en gènes et les grandes familles de DKC sont rares. Si bien qu'après la réalisation de toutes les analyses de ségrégation possibles, il restait encore à explorer un segment de 1,4 Mb contenant 28 gènes candidats. Une équipe d'Heidelberg (Allemagne) s'est attelée à cette tâche en hybridant le maximum d'ADNc de la région. Elle a atteint son but puisque, chez un malade, un des ADNc montra en *Southern blot* une image anormale qui s'avéra être la conséquence d'une délétion [1]. Puis d'autres mutations furent retrouvées chez quatre malades non apparentés, confirmant l'implication du gène correspondant à cet ADNc. Celui-ci fut baptisé *DKCI*, trop modestement sans doute car son rôle dépasse largement la maintenance du revêtement cutané. Très conservé dans l'évolution, il est présent dans de très nombreuses espèces vivantes, plantes, animaux, levures. Ses orthologues, *Cbf5p* (pour *centromere binding protein*) chez *Saccharomyces cerevisiae*, et *Nap57* (protéine associée au nucléole) chez le rat, codent pour des protéines multifonctionnelles impliquées dans la biosynthèse et la pseudo-uridinisation (conversion de l'uracile en pseudo-uracile ou ψ) des ARN ribosomiques [2]. Chez l'homme, la protéine codée par le gène *DKCI*, la dyskérine, intervient probablement aussi d'une manière analogue dans le cycle cellulaire. D'où l'atteinte de la peau, des muqueuses (leucoplasie) et de la moelle osseuse (pancytopénie) – tissus à renouvellement rapide – qui caractérise cette maladie comportant, en outre, des risques de néoplasies. Étant donné la fréquence des néomutations, on peut s'attendre à trouver des lésions de *DKCI* très variées. Cela ne simplifiera pas le diagnostic prénatal pour les femmes vectrices mais l'étude de la corrélation mutation/phénotype aidera peut-être à comprendre le rôle important que joue la dyské-

rine dans la multiplication cellulaire.

[1. Heiss NS, *et al. Nat Genet* 1998; 19: 32-8.]

[2. Cavaillé J, *et al. Med Sci* 1997; 13: 742-6.]

■■■■ **Les aventures de l'élastine.**

Tout a commencé avec le syndrome de Williams Beuren, syndrome de gènes contigus causé par une délétion en 7q11.23 et dont la symptomatologie comporte une sténose aortique supra-auriculaire (*m/s* 1997, n° 3, p. 406). Il fut démontré que ce rétrécissement congénital de l'aorte ascendante était dû à une haploinsuffisance en élastine, le gène *ELN* étant perdu dans la délétion. Puis, on s'aperçut que la plupart des sténoses aortiques supra-auriculaires pures étaient, elles aussi, la conséquence de mutations diverses dans le gène *ELN* : délétions intragéniques, cassures par translocations du chromosome 7, ou mutations ponctuelles [1]. Rien que de très attendu, en somme, puisque l'élastine est un composant majeur des parois des gros vaisseaux. On pouvait toutefois s'étonner de cette atteinte sélective : pourquoi seulement une atteinte aortique et, surtout, l'élastine étant aussi un constituant important de la peau, pourquoi n'existait-il pas de troubles cutanés. Nous détenons à présent la preuve que certaines mutations du gène *ELN* peuvent se traduire par une anomalie congénitale de la structure des téguments [2, 3]. En effet, dans deux cas de cutis laxa de forme autosomique dominante, une mutation ponctuelle à l'état hétérozygote est très probablement responsable de la redondance de la peau dont la flaccidité confère aux malades un aspect sénile. Les mutations, deux délétions qui décalent le cadre de lecture, doivent avoir pour conséquence un allongement de la région carboxy-terminale dans la protéine

déduite. En microscopie électronique sur biopsie cutanée des malades, les fibres élastiques ont un aspect « mité » qui se différencie nettement de la densité homogène des fibres normales ; en immunocytochimie, la quantité d'élastine est diminuée. Ces anomalies pourraient s'expliquer de la façon suivante : initialement les molécules anormales de tropoélastine ne pourraient s'aligner et se polymériser ; la modification de leur extrémité carboxy-terminale les empêcheraient de se lier au domaine acide des glycoprotéines associées aux microfibrilles (MAGP). De ce fait, les fibres

élastiques de la matrice extracellulaire seraient désorganisées et plus facilement dégradables par les métalloprotéinases ou les élastases (d'où la modification quantitative). Les mutations de l'élastine, on le voit, peuvent donc avoir des conséquences cliniques très diverses. En outre, la cutis laxa est en réalité un groupe hétérogène comportant tous les modes de transmission. Le gène de la forme liée à l'X est connu : il code pour la lysyl oxidase, qui rend insoluble le réseau de fibres élastiques. Celui de la forme récessive la plus fréquente, localisé en 5q reste à trouver. Les recherches doivent

donc se poursuivre pour une plus complète compréhension de cette anomalie cutanée, bien distincte des syndromes d'Ehlers Danlos [4, 5], car il n'existe ici ni hyperélasticité ni fragilité augmentée.

[1. Olson TM, *et al. Hum Mol Genet* 1995 ; 4 : 1677-9.]
 [2. Zhang MC, *et al. Am J Hum Genet* 1997 ; 61 : A353.]
 [3. Tassabehji M, *et al. Hum Mol Genet* 1998 ; 7 : 1021-8.]
 [4. Coppin C, Eeckhout Y. *Med Sci* 1995 ; 11 : 853-9.]
 [5. Cole WG, *et al. Prog Nucleic Acids Res Mol Biol* 1994 ; 47 : 29-80.]

**Deuxième conférence Louis Pasteur sur les maladies infectieuses
 SIGNAUX MOLÉCULAIRES ET MALADIES INFECTIEUSES
 8-10 octobre 1998 • Institut Pasteur, Paris, France**

La conférence portera sur la pathogénie des maladies infectieuses (parasites, bactéries, virus) dans le cadre des développements récents en biologie cellulaire. L'accent sera placé sur les voies de signalisation intracellulaires et les signaux solubles produits par les microbes et leurs hôtes

Organisateurs J.L. Virelizier

Organizers (Institut Pasteur, coordinateur)
 R.R. Kiberg

K. Joiner
 (Yale University)

S. Pellegrin
 (Institut Pasteur)

Conférence inaugurale
 Peter C. Doherty (États-Unis)

**Signalisation et invasion par les micro-organismes
 (adhésion, entrée, fusion, événements précoces)**

Norma Andrews (États-Unis), Joan Brugge (États-Unis), Pascale Cossart (France), Jorge E. Calan (États-Unis), Keith Joiner (États-Unis), Dan Littman (États-Unis), Robert Menard (États-Unis), Philippe Sansonetti (France), John Skehel (Royaume-Uni).

**Vie et mort des cellules infectées (immortalisation, apoptose,
 transmission des signaux, influences réciproques sur la survie)**

Guy Cornelis (Belgique), Michael Donnenberg (États-Unis), Paul Farrell (Royaume-Uni), Alan Hall (Royaume-Uni), Gordon Langsley (France), Thomas Meyer (Allemagne), David Russel (USA), Jürg Tschopp (Suisse), Samuel Toreo (États-Unis).

**Signaux solubles (cytokines, chimiokines, récepteurs solubles,
 leurs, mécanismes de protection et d'échappement)**

Fernando Arenzana (France), Marco Baggiolini (Suisse), James X. (États-Unis), David Sacks (États-Unis), Louis Scheffield (Australie), Geoffrey Smith (Royaume-Uni)

Présentation des affiches sélectionnées

Conférences de clôture

Daniel Louvard (France), Stanley Falkow (États-Unis)

**INSTITUT PASTEUR
 Centre d'Information
 Scientifique**

**28, rue du Docteur-Roux
 75015 Paris, France**