

■■■■ **Sonic Hedgehog, PDX1 et le pancréas.** L'établissement d'une frontière au cours du développement entre les différents organes issus des mêmes cellules précurseurs est le résultat du confinement de l'expression de puissantes molécules de signalisation, au premier rang desquelles figure Sonic hedgehog (SHH). C'est au problème de la différenciation du pancréas qu'ont tenté de répondre Kim et Melton (Cambridge, MA, USA) [1]. Le pancréas est issu d'évaginations de l'endoderme duodénal, une ventrale et une dorsale, qui se développent en une glande mixte endocrine et exocrine. L'homéoprotéine PDX1 est absolument indispensable à cette différenciation (*m/s* 1997, n° 4, p. 600) [1]. Mais le domaine d'expression de PDX1 est largement plus étendu que sur les seuls bourgeons duodénaux: il comporte, dans cette région, l'antra gastrique, l'ensemble du duodénum et une partie du jéjunum. Alors pourquoi les îlots pancréatiques puis le pancréas sont-ils limités dans leur développement ? Les auteurs montrent que c'est parce que le pancréas ne se développe qu'en l'absence de SHH [1]. Le gène *Shh* est exprimé à un haut niveau dans l'endoderme de l'estomac et du duodénum mais son expression est réprimée dans le pancréas; des signaux activine- $\beta$ B et FGF2 issus de la notochorde répriment *Shh* endodermique et induisent l'expression de PDX1 [3]. Kim et Melton ont étudié *in vitro* et *in vivo* les effets de la suppression de la transmission du signal *Shh* sur le développement de pancréas ectopique, en utilisant les stéroïdes téraogènes cyclopamine et jervine, qui bloquent le signal *Shh* (*m/s* 1998, n° 12, p. 1437). La cyclopamine étend la région endodermique dépourvue de signal *Shh* et permet la différenciation de tissu pancréatique dans un domaine élargi, révélant ainsi qu'une grande région de l'appareil digestif est capable de produire du tissu pancréatique. Le traitement *in vivo* par la cyclopamine réduit l'expression de *Patched*, le gène codant pour ce

récepteur présumé de Sonic Hedgehog dans le mésoderme; ces résultats suggèrent donc que la répression de *Shh* dans l'endoderme nécessite la présence de tissu mésodermique. Dernière observation intéressante: le blocage du signal *Shh* par la cyclopamine entraîne dans le mésenchyme la formation de structures vasculaires et d'érythrocytes, caractéristiques du mésoderme des ébauches pancréatiques et spléniques. Ces résultats confortent l'hypothèse selon laquelle c'est l'expression restreinte dans l'espace de *Shh* le long de l'axe antéro-postérieur qui permet la la formation de frontières distinctes pour le pancréas, la rate et l'intestin adjacent.

- [1. Kim SK, Melton DA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 13036-41.]
- [2. Jonsson *et al.* *Nature* 1994; 371: 606-9.]
- [3. Hebrock M, *et al.* *Genes Dev* 1998; 12: 1705-13.]
- [4. Dieterlen-Lièvre F. *Med Sci* 1997; 13: 225-8.]

■■■■ **Un tour d'hélice pour l'oreille.** La famille des protéines Forkhead se caractérise par un motif d'une centaine d'acides aminés (*winged helix*) initialement décrit chez la drosophile et retrouvé par la suite dans de nombreux facteurs de transcription, en particulier chez les mammifères où ils sont essentiels au développement embryonnaire (*m/s* 1997, n° 11, p. 1356). Chez l'homme, six gènes codant pour ces facteurs (FKHL) ont été localisés sur les chromosomes [1]. Le gène *FKHL10* se situe en 5q34 mais on ignorait jusqu'à présent son rôle. Il est désormais connu grâce à une équipe allemande qui a invalidé *Fkhl10* chez la souris [2]. Dans la descendance des souris transgéniques, la mortalité périnatale des souris *FKHL10<sup>-/-</sup>* est d'environ 50%. Les survivantes ont à la fois une surdité et des troubles du comportement et de la mobilité (à la marche et à la nage) caractéristiques d'une atteinte vestibulaire (un enregistrement vidéo peut être consulté sur le site [\[lundberg.se/mol/molcth/fkh10.htm\]\(http://lundberg.se/mol/molcth/fkh10.htm\)\). L'examen histologique de l'oreille interne en fournit l'explication: la cochlée \(labyrinthe antérieur\), et le vestibule \(labyrinthe postérieur\) \[3\] sont absents, remplacés par une grande cavité unique, irrégulière, incluse dans un labyrinthe osseux anormal. L'examen des embryons montre l'expression exclusive de \*Fkhl10\* dans la vésicule otique à 9,5 jours \*post-coitum\* \(pc\). On sait que, chez la souris, le gène \*kreisler\* et le gène \*Hoxa1\* sont aussi indispensables au développement de l'oreille interne, alors qu'un autre gène à homéoboîte, \*Hmx3\*, n'agit que sur la formation du vestibule. On peut donc commencer à mettre en place un hypothétique système régulateur du développement de la vésicule otique dans lequel \*kreisler\* et \*Hoxa1\* \(qui agissent aussi sur le développement des rhombomères\) seraient en amont, et \*Hmx3\* en aval de \*Fkhl10\*. Il est à noter que l'expression du gène \*Fkhl10\* est présente dans l'épithélium des tubes contournés distaux des reins à J16 pc mais qu'aucun trouble anatomique ou fonctionnel rénal n'a été observé. Chez l'homme, d'énormes progrès ont été réalisés dans la pathogénie des surdités au cours de ces dernières années \(\*m/s\* 1998, n° 5, p. 672\). On sait que le syndrome de Usher de type 1B \(dû à des mutations du gène \*MYO7A\*\) associe atteinte rénale et défaut de l'oreille interne \(\*m/s\* 1995, n° 8, p. 1181\), et que le gène \*POU4f3\*, intervenant aussi dans le développement de l'oreille interne et impliqué dans la surdité autosomique DFNA15, est localisé en 5q31 \[4\]. Jusqu'à présent, aucun type de surdité correspondant à des mutations de l'homologue humain \*FKHL10\* n'avait été identifié en 5q34.](http://lund-</a></p>
</div>
<div data-bbox=)

- [1. Larsson C, *et al.* *Genomics* 1995; 30: 464-9.]
- [2. Hulander M, *et al.* *Nature Genet* 1998; 20: 374-6.]
- [3. Dulon D, Aran JM. *Méd Sci* 1990; 6: 744-50.]
- [4. Erkman L, *et al.* *Nature* 1996; 381: 603-6.]