

■■■■ **Les surprises de la région sacrée.** L'agénésie sacrée est une maladie autosomique dominante peu fréquente. Elle n'est jamais totale car la première vertèbre sacrée subsiste le plus souvent. Elle s'accompagne souvent de malformations ano-rectales et d'une masse présacrée (qui peut être un méningocèle et/ou un tératome). Cet ensemble malformatif (ou triade de Currarino), peut s'expliquer par un trouble précoce de la neurulation. L'analyse de grandes familles a permis de trouver un locus dans la région 7q36, où de sérieux candidats, comme *Sonic Hedgehog* et *EN2* (un homologue du gène *engrailed* de la drosophile) purent être éliminés [1]. Les travaux persévérants de l'équipe anglo-canadienne qui avait trouvé ce locus viennent de porter leurs fruits: le gène à homéoboîte traqué dans la région critique est enfin identifié [2], mais avec une double surprise. Initialement on croyait que ce gène, d'abord appelé *HB9* puis rebaptisé *HLXB9*, était situé sur l'extrémité du bras long du chromosome 1, alors qu'en fait, il se trouve en 7q36, entre les marqueurs D6S559 et D7S2423. En second lieu, ce gène à homéoboîte avait surtout intéressé les immuno-hématologistes: il est fortement exprimé dans les cellules médullaires CD-34 positives, ainsi que dans le pancréas. On ne s'attendait donc pas à le voir jouer un rôle dans la région caudale d'autant plus que les souris déficientes en *HLXB9* n'ont pas d'anomalie sacrée évidente (quoiqu'il existe une courbure anormale de la colonne vertébrale). Cependant, certains travaux avaient démontré que, chez le xénope, l'homologue de *HLXB9* est fortement exprimé dans le bourgeon caudal [3]. Six mutations différentes ont été retrouvées chez des malades de familles non apparentées, insertions, délétions devant entraîner la production d'une protéine tronquée. L'implication de *HLXB9* dans la maladie ne fait donc désormais aucun doute. Quant à son hypothétique mode d'action, il soulève déjà bien des interrogations. Le gène *HLXB9* ne s'exprime pas seulement

dans la région sacrée, mais aussi dans les cornes antérieures de la moelle épinière et pourtant, les patients n'ont aucun trouble moteur. On connaît son expression pancréatique et, justement, des agénésies sacrées sont fréquentes chez les enfants de mères atteintes de diabète insulino-dépendant [4]. Enfin, dans les familles étudiées, certains sujets, porteurs de la mutation, ne présentent aucune anomalie, même radiologique du sacrum. Présence de gènes modificateurs? Action régulatrice de l'insuline dans l'expression de *HLXB9*? Toutes ces contradictions trouveront, n'en doutons pas, d'intéressantes explications dans un proche avenir.

- [1. Lynch SA, *et al. Nat Genet* 1995; 11: 93-5.]
 [2. Ross AJ, *et al. Nat Genet* 1998; 20: 358-61.]
 [3. Saha MS, *et al. Dev Biol* 1997; 187: 209-23.]
 [4. Kalter H. *Clin Genet* 1993; 43: 174-9.]

■■■■ **ABCR et dégénérescence maculaire liée à l'âge: la polémique continue.** La maladie de Stargardt est causée par des mutations du gène *ABCR* qui a aussi été mis en cause dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) (*m/s* 1998 n° 4, p.492 et n° 6-7, p. 797). L'hypothèse était logique. Comme l'ont montré tout récemment J. Kaplan *et al.* dans *m/s* [1], les drusens dominants et les drusens liés à l'âge pourraient être les manifestations d'une même famille d'affections hérédodégénératives. Par ailleurs, la composante génétique de la DMLA, qui est la cause la plus fréquente de cécité chez le sujet âgé, ne fait à présent aucun doute. Aussi, la présence de mutations à l'état hétérozygote du gène *ABCR* chez des sujets atteints de DMLA faillit transformer l'hypothèse de la responsabilité d'*ABCR* dans la DMLA en certitude [2]. Toutefois, des critiques se sont rapidement élevées sur la méthodologie utilisée pour l'analyse des variations allé-

liques du gène *ABCR* et sur le choix des groupes. Sur le site web de *Science*, il est actuellement possible de consulter l'ensemble des articles ayant trait à cette polémique*. Dans une nouvelle étude portant sur plusieurs centaines de cas, avec analyse de la distribution de 55 variants du gène *ABCR* dans trois groupes: Stargardt, DMLA et témoins, une équipe américaine vient de réfuter l'implication du gène dans la DMLA [3]. Elle démontre aussi que certains variants, qui peuvent entraîner la production d'une protéine tronquée, n'ont été observés que dans le groupe Stargardt. Bien que d'autres travaux soient encore nécessaires pour éliminer définitivement tout rôle d'*ABCR* dans la DMLA, cette publication a un double intérêt: elle souligne la difficulté de l'étude d'un gène candidat dans une maladie fréquente et multifactorielle comme la DMLA d'une part et, d'autre part, elle démontre la nécessité d'une extrême rigueur méthodologique (en particulier dans le choix des groupes) ainsi que d'une exploration extensive du gène dans ce type de recherche.

- [1. Kaplan J, *et al. Med Sci* 1998; 14: 1329-36.]
 [2. Allikmets R, *et al. Science* 1997; 277: 1805-7.]
 [3. Stone EM, *et al. Nat Genet* 1998; 20: 328-9.]

* (<http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/279/5354/1107a>).

Les thématiques principalement abordées cette année seront **génomés et chromatine** (structure et évolution des génomes, expression des gènes, dynamique chromatinienne, etc.) et **biologie du mouvement** (mobilité cellulaire, flagelles, chimiotactisme, trafic moléculaire, actine, myosine, cytosquelette, etc.).

Renseignements :

Pierre Sonigo
 Génétique des Virus
 ICGM-CNRS UPR415
 Institut Cochin de Génétique Moléculaire
 22, rue Méchain
 75014 Paris, France
 Fax : 33 01 40 51 72 10
 e-mail : sonigo@cochin.inserm.fr.