

■■■■ **Le signal NOG et les fusions osseuses.** Le syndrome des synostoses multiples (SYN1) se caractérise par des fusions articulaires (poignets, chevilles, coudes et, plus tardivement, hanches, vertèbres cervicales) accompagnées d'une surdité de conduction qui est due à la fusion des étriers dans la partie pétreuse de l'os temporal. L'étude d'une grande famille haïtienne a permis de situer le locus responsable en 17q21-q22 et de retrouver le père fondateur, un indien cherokee arrivé à Hawaï dans les années 1870. Le symphalangisme proximal (SYM1) était considéré jusqu'à présent comme une entité clinique distincte, limitée à une fusion des os du carpe, du tarse et des articulations interphalangiennes. Dans une grande famille du Royaume-Uni, l'arbre généalogique semblait indiquer que la maladie, transmise sur 14 générations, remontait au premier comte de Shrewsbury qui vivait au XV<sup>e</sup> siècle. Mais, comme dans le SYN1, des cas de surdités ont aussi été rapportés dans des SYM1. Outre ces ressemblances cliniques, on a constaté, par analyse de ségrégation, que la localisation était identique, en 17q21-q22. L'hypothèse d'un seul gène à l'origine de ces deux maladies semblait donc possible. Elle vient d'être confirmée par une équipe anglo-américaine qui a trouvé, pour des familles de SYN1 et de SYM1, des mutations dans le gène *Nog* [1]. Ce gène code pour une protéine qui se lie aux facteurs TGF $\beta$  (*transforming growth factor  $\beta$* ) et BMP (*bone morphogenetic protein*). Ceux-ci contribuent à la morphogénèse osseuse [2] et peuvent être impliqués dans des maladies humaines, comme BMP4 dans la fibrodysplasie ossifiante par exemple (*m/s 1996, n°12, p. 1420*). Le gène *Nog* est très conservé chez les espèces animales et les mutations observées chez les malades atteints de SYN1 et de SYM1 entraînent des modifications dans des domaines très conservés de la protéine. La souris *Nog*<sup>-/-</sup> meurt à la naissance avec de nombreuses malformations, non seulement osseuses (atteintes vertébrales et articulaires), mais aussi du système nerveux. Chez le xénope, un facteur de transcription contenant un domaine POU, XIPOU2, est induit par l'expression de *Nog* [3]. Un gène de la même famille, *POU3F4*, entraîne, lorsqu'il est muté, une surdité mixte avec dysplasie

osseuse temporale (*m/s 1995, n° 4, p. 630* et *1996, n°12, p. 1445*). *NOG* et *POU3F4* participent donc à une voie morphogénétique commune au cours du développement de l'oreille moyenne.

[1. Gong Y, et al. *Nat Genet* 1999; 21: 302-4.]

[2. Sautier JM, Forest N. *Med Sci* 1996; 12: 364-9.]

[3. Witta SE, et al. *Development* 1995; 121: 721-30.]

■■■■ **L'ADN fœtal est très vite éliminé du plasma maternel.**

La présence de cellules fœtales, mais aussi d'ADN fœtal, dans le plasma maternel est maintenant un phénomène bien documenté et utilisable pour un diagnostic prénatal. Des cellules fœtales peuvent être détectées dans la circulation maternelle de nombreuses années après une grossesse, et être, de ce fait, une source d'erreur diagnostique. L'équipe de chercheurs de Hong Kong, qui a récemment montré la présence d'ADN fœtal dans le plasma maternel (*m/s 1998, n° 8/9, p. 978*) vient de montrer que, contrairement au devenir des cellules, le temps d'élimination de l'ADN fœtal libre est extrêmement court [1]. Le gène *SRY*, utilisé comme sonde dans l'exploration d'une série de 12 femmes, n'était pas détectable 24 heures après l'accouchement, et dans 8 cas sur 12 avait disparu dès 2 heures après l'accouchement. L'élimination se fait en deux temps : le premier est très rapide, la demi-vie de circulation de l'ADN fœtal est en moyenne de 16,3 minutes (3 à 40 minutes), le second, un peu plus lent, se compte en heures. Les nucléases plasmiques semblent ne jouer qu'un rôle partiel dans cette élimination. D'après cette observation, et connaissant les concentrations élevées d'ADN fœtal qui sont détectées avant l'accouchement, il est probable que de grandes quantités d'ADN fœtal, de l'ordre de  $2,24 \times 10^4$  copies/minute, soient libérées dans la circulation maternelle. Il serait naturellement souhaitable de développer des systèmes de PCR quantitative applicables non plus seulement au gène *SRY*, mais aux locus autosomiques polymorphes.

[1. Lo YMD, et al. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 218-24.]