

■■■■ **Le secret d'une maladie cutanée centenaire.** Les allées et venues du calcium ionisé (Ca^{2+}) entre réticulum et membrane plasmique ont été abondamment étudiées, en particulier dans les cellules musculaires [1]. Les pompes SERCA (*sarco(endo)plasmic reticulum Ca^{2+} ATPase*) appartiennent à la famille des pompes cationiques de type P qui couplent l'hydrolyse de l'ATP avec le transport des cations à travers les membranes. Elles maintiennent des concentrations basses de Ca^{2+} cytosolique en transportant activement le Ca^{2+} du cytosol au réticulum endoplasmique. SERCA1 est impliquée dans la maladie de Brody, une atteinte musculaire récessive, caractérisée par des crampes douloureuses et des contractures à l'effort [2]. Le groupe du *Wellcome Trust Centre*, avec Alain Hovnanian, vient de démontrer que des mutations du gène *ATP2A2* codant pour SERCA2 (dont une isoforme avait été initialement décrite dans le muscle cardiaque) sont responsables, non pas d'une pathologie musculaire ou cardiaque, mais d'une affection cutanée, la maladie de Darier [3]. Certes, depuis l'étude du complexe de différenciation épidermique (*m/s 1996, n° 10, p. 1174*), on connaissait l'importance des concentrations intracellulaires du calcium dans la différenciation des cellules épithéliales et dans la synthèse des protéines de structure. De plus, ce gène était un bon candidat puisqu'il est fortement exprimé dans les kératinocytes et qu'il est localisé en 12q23, précisément dans l'intervalle où se situe le locus de la maladie de Darier. Cette génodermatose, autosomique dominante, décrite il y a plus d'un siècle, se caractérise par des papules et des croûtes noirâtres et nauséabondes, plus abondantes dans les régions séborrhéiques (cuir chevelu, front, tronc et régions de flexion). Elle entraîne un tel préjudice esthétique et relationnel qu'elle conduit parfois au suicide ceux qui en sont atteints. La découverte du gène en cause fait désormais espérer que des traitements

puisés dans la pharmacopée des voies de signalisation du calcium pourront limiter les lésions [4]. Les 13 mutations découvertes dans les familles ou les cas sporadiques de maladie de Darier sont disséminées le long du gène, mais elles semblent toutes devoir causer une perte partielle ou complète de fonction de la protéine déduite. Une haplo-insuffisance du gène *ATP2A2* codant pour SERCA2 ne pourrait donc être compensée par le gène normal et les autres systèmes concourant à l'homéostasie du Ca^{2+} intracellulaire. L'inhibition partielle de la pompe calcique SERCA altérerait les oscillations du Ca^{2+} cytosolique. Il reste encore à préciser par quels mécanismes l'atteinte de SERCA2 aboutit à une acantholyse et à une dyskératose, et à rechercher si d'autres maladies cutanées (comme la maladie décrite par les frères Hailey, ou pemphigus familial bénin) ne sont pas dues à des troubles de ce type de canaux calciques.

- [1. Capiod T, *et al. Med Sci* 1995; 11: 1027-33.]
- [2. Odermatt A, *et al. Nat Genet* 1996; 14: 191-4.]
- [3. Sakuntabhai A, *et al. Nat Genet* 1999; 21: 271-7.]
- [4. Peacock M, Christiano AM. *Nat Genet* 1999; 21: 252-3.]

■■■■ **Dans la ronde des souris malentendantes, les mutantes *Eya1*^{bor} dansent.** Le syndrome branchio-ot-rénal (BOR) associe une surdité, une hypoplasie rénale et des malformations de la face et des oreilles consécutives à des anomalies de développement des arcs branchiaux. En 1997, l'équipe de Christine Petit a montré que cette maladie dominante autosomique était due à des mutations du gène *EYA1*, localisé en 8q13 et homologue du gène *eye absent* de la drosophile ([1] et *m/s 1997, n° 2, p. 231*). Cette

même année, l'homologue murin *Eya1* était isolé [2] mais jusqu'à présent aucune mutation spontanée entraînant un phénotype BOR n'avait été rapportée chez la souris. Un groupe du *Jackson Institute* (Bar Harbor, ME, USA) vient de trouver, dans une colonie de souris C3H/HeJ, une mutation dans le gène *Eya1*, mais d'un type particulier puisque seules les souris homozygotes sont atteintes alors que les souris hétérozygotes sont indemnes [3]. L'analyse séquentielle de la région contenant le gène *Eya1*, située près du centromère du chromosome 1, montre qu'il existe une insertion d'un élément IAP (*intracisternal A particle*) dans l'intron 7 ayant la même orientation transcriptionnelle que le gène et flanqué d'une séquence GGTAGG caractéristique d'un rétrotransposon. On sait que le génome de la souris contient au moins 2000 copies d'IAP de type rétroviral et que les rétrotranspositions ne sont pas rares chez des animaux mutants spontanés, par exemple les mutants Agouti. Ces insertions doivent créer des sites d'épissage et de polyadénylation qui retiennent sur la transcription ou la stabilité et réduisent donc l'expression du gène. Effectivement, chez les souris mutantes homozygotes, l'expression de *Eya1* est diminuée d'environ 50%. Le phénotype de ces souris est comparable à celui du syndrome BOR chez l'homme. Il sera peut-être possible d'identifier d'autres gènes capables de provoquer un syndrome analogue à l'extérieur du locus 8q13 [4], et de mieux comprendre les causes de l'expressivité variable et de la pénétrance incomplète si fréquemment observées dans les syndromes BOR.

- [1. Abdelhak S, *et al. Nat Genet* 1997; 15: 157-64.]
- [2. Xu PX, *et al. Development* 1997; 124: 219-31.]
- [3. Johnson KR, *et al. Hum Mol Genet* 1999; 8: 645-57.]
- [4. Stratakis CA, *et al. Am J Med Genet* 1998; 79: 209-14.]