

Syndrome de Robinow et brachydactylie de type B : un même gène, ROR2, à l'origine des deux phénotypes

Les récepteurs tyrosine kinase (RTK) font partie des récepteurs de surface qui assurent les communications intercellulaires [1]. Ils jouent un rôle essentiel dans l'initiation des voies de signalisation de certains lignages cellulaires, tels les membres RTK spécifiques du tissu nerveux ou de l'endothélium des vaisseaux sanguins. Si le facteur de croissance auquel ils doivent se lier est encore inconnu, ils sont dits ROR (*RTK orphan receptor*). Codant pour un de ces récepteurs orphelins, le gène *Ror2* a été récemment découvert [2]. Très conservé dans l'évolution, il possède des orthologues chez la drosophile et *Caenorhabditis elegans* (entre autres). Son invalidation chez la souris entraîne d'importantes anomalies squelettiques portant surtout sur l'os enchondral avec raccourcissement et déformations. Le gène est sélectivement exprimé dans les chondrocytes au cours du développement, puis pendant la croissance, dans les cartilages de conjugaison. Il paraît donc essentiel à la lignée cartilagineuse. Le gène murin est situé sur le chromosome 13 dans une région synténique du chromosome 9 humain, en 9q22, où le locus du gène de la brachydactylie de type B avait été situé [3]. L'implication du gène *ROR2* fut alors rapidement mise en évidence dans cette malformation des doigts grâce à plusieurs familles atteintes non apparentées [4, 5]. Très rapidement aussi, deux équipes travaillant de façon indépendante purent situer, dans la même région 9q22, le locus de la forme récessive du syndrome de Robinow et confirmer, sur une vingtaine de familles, consanguines pour la plupart, que des mutations du gène *ROR2* étaient présentes à l'état homozygote chez les sujets atteints [6, 7]. La brachydactylie de type B, première des brachydactylies à avoir été décrite dans la littérature (en 1808), est de transmission autosomique

dominante et comporte uniquement un raccourcissement des phalanges moyennes et distales des mains et des pieds (acromésophalangie) avec hypoplasie unguéale et anomalies fréquentes des pouces et des orteils. Le syndrome de Robinow, généralement de forme récessive, (il comporte probablement aussi une forme dominante, très rare mais attestant de l'hétérogénéité de cette maladie) est beaucoup plus sévère que la brachydactylie de type B. Les anomalies squelettiques atteignent non seulement les membres (brachymélie acromésomélie) mais aussi la face

(la dysmorphie fait penser à un visage de fœtus), la colonne vertébrale et les côtes. Il peut en outre exister un hypogénitalisme et des malformations cardiaques. Ce syndrome a été particulièrement observé en Orient, au Pakistan, au Koweït, dans le sultanat d'Oman, et surtout en Turquie où les malades de différentes familles provenant de la même région sont homozygotes pour une même mutation. Deux phénotypes différents provoqués par des mutations d'un même gène, ceci n'est pas exceptionnel. Les conséquences des mutations sur la protéine

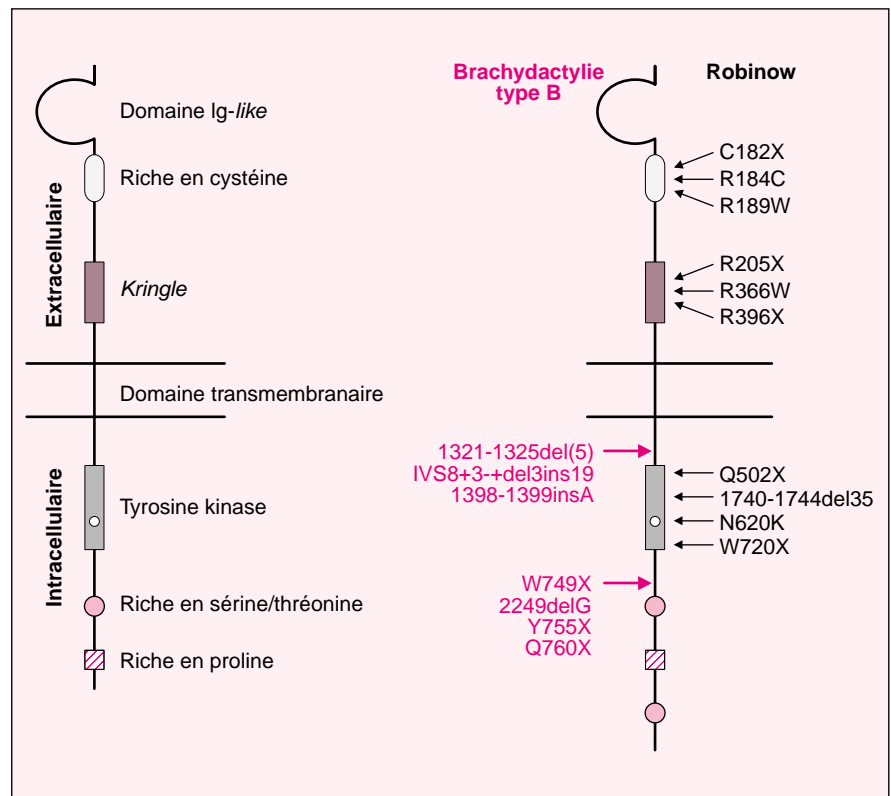


Figure 1. Les domaines de la protéine ROR2 et les mutations observées. (1) Dans la brachydactylie de type B (en rouge), de part et d'autre du domaine tyrosine kinase ; (2) dans la forme récessive du syndrome de Robinow (en noir). Réparties dans la région extracellulaire et dans le domaine tyrosine kinase, elles doivent entraîner une inactivation de TK (d'après [4] et [6]).

en cause permettent souvent d'en comprendre la raison. En ce qui concerne ROR2, la structure déduite de la protéine laisse prévoir, dans la région extracellulaire, après un domaine immunoglobuline-like, un domaine riche en cystéine, un domaine *kringle* (existant aussi dans des protéines impliquées dans la coagulation [8]) et, après le domaine transmembranaire, dans la région intracellulaire, un domaine tyrosine kinase (TK) et des structures riches en sérine/thréonine et en proline (figure 1).

Les mutations des malades atteints de syndrome de Robinow de forme récessive, quoique dispersées dans différents domaines, entraînent très probablement une perte de fonction de TK [6, 7]. Le phénotype de ces patients est du reste très voisin de celui des souris homozygotes *Ror2*^{-/-}, et les patients hétérozygotes sont sains tout comme les souris hétérozygotes *Ror2*^{+/-}. Dans le cas de la brachydactylie de type B, maladie transmise en dominance, les mutations se situent de part et d'autre du domaine TK [4, 5]. Il est à noter que ces dernières n'auraient pas les mêmes conséquences cliniques selon leur position : celles qui laissent prévoir une protéine tronquée de façon distale, au-delà du domaine TK, causent une atteinte des extrémités plus

sévère que celles qui sont proximales. Dans un rare cas d'homozygotie survenu dans une grande famille de brachydactylie où une vingtaine d'hétérozygotes sont atteints, les manifestations cliniques sont plus sévères mais ne correspondent pas à un véritable syndrome de Robinow. Il y aurait donc lieu de supposer que, contrairement aux cas de syndromes de Robinow, une haplo-insuffisance ne serait pas en cause dans les brachydactylies de type B. Des hypothèses sont déjà émises : comme les récepteurs à activité tyrosine kinase fonctionnent classiquement selon un système de dimérisation voire de multimerisation, les auteurs suggèrent que les mutations responsables de brachydactylie de type B ont un effet dominant, négatif ou positif, sur la voie de signalisation du récepteur ROR2 ou d'un de ses éventuels partenaires d'oligomérisation [5].

Il reste maintenant à découvrir le ou les ligands ainsi que les voies de signalisation de ce récepteur orphelin qui semble intervenir non seulement dans le développement de la lignée cartilagineuse mais aussi dans le développement du cœur [9].

1. Lamour-Isnard C, Griffin-Shea R. La voie des récepteurs Torso et Sevenless chez la drosophile : un modèle pour l'étude de la signalisation

cellulaire par les récepteurs tyrosine kinase. *Med Sci* 1997 ; 13 : 1131-44.

2. DeChiara TM, Kimble RB, Poueymirou WT, Rojas J, Masiakowski P, Valenzuela DM, *et al*. Ror2 encoding a receptor like tyrosine kinase, is required for cartilage and growth plate development. *Nat Genet* 2000 ; 25 : 271-4.

3. Oishi I, Takeuchi S, Hashimoto R, *et al*. Spatio-temporarily regulated expression of receptor tyrosine kinases, mRor1, mRor2, during mouse development : implications in development and function of the nervous system. *Genes Cells* 1999 ; 4 : 41-56.

4. Schwabe GC, Tinschert S, Buschow C, *et al*. Distinct mutations in the receptor tyrosine kinase gene ROR2 cause brachydactyly type B. *Am J Hum Genet* 2000 ; 67 : 822-31.

5. Oldridge M, Fortuna AM, Maringa M, *et al*. Dominant mutations in ROR2, encoding an orphan receptor tyrosine kinase, cause brachydactyly type B. *Nature Genet* 2000 ; 24 : 275-8.

6. Afzal AR, Rajab A, Fenske CD, *et al*. Recessive Robinow syndrome, allelic to dominant brachydactyly type B, is caused by mutation of ROR2. *Nat Genet* 2000 ; 25 : 419-22.

7. Bokhoven van H, Celli J, Kayserili H, *et al*. Mutation of the gene encoding the ROR2 tyrosine kinase causes autosomal recessive Robinow syndrome. *Nat Genet* 2000 ; 25 : 423-6.

8. Furie B, Furie BC. The molecular basis of blood coagulation. *Cell* 1988 ; 53 : 505-18.

9. Takeuchi S, Takeda K, Oishi I, *et al*. Mouse Ror2 receptor tyrosine kinase is required for the heart development and limb formation. *Genes Cells* 2000 ; 5 : 71-8.

Simone Gilgenkrantz

9, rue Basse, 54330 Clérey-sur-Brenon, France.

Ouverture, à la rentrée Universitaire 2000, d'un Diplôme d'Études Spécialisées Complémentaires (DESC) en addictologie

Une mesure du plan triennal

Dans le cadre du plan triennal de lutte contre la drogue et de prévention des dépendances, adopté par le Gouvernement le 16 juin 1999, un certain nombre de mesures visaient à améliorer la formation initiale et continue des médecins.

En effet, il est nécessaire de permettre aux personnes ayant acquis des compétences en toxicomanie, en alcoologie et en tabacologie d'avoir une reconnaissance universitaire.

Comment il se déroule ?

Il est mis en place sur deux ans et comporte deux volets de formation :

- une « théorique » (120 heures d'enseignement) constituée de 6 modules (problématique générale, santé publique : aspects sociaux et législatifs, approche spécifique des addictions, les conduites à tenir),
- une « pratique » comportant 4 semestres de stages validants.

Comment s'inscrire ?

Chaque interne, médecin ou spécialiste qui souhaite s'inscrire est invité à prendre contact au secrétariat du 3^e cycle de sa faculté de Médecine d'origine.

Contact presse : MILDT - Patrick Chanson - Tél. : 01 40 56 62 88.