

■■■■ **Un PAX pour les dents.** Les agénésies dentaires atteignent environ 20 % de la population. Elles s'observent dans une cinquantaine de syndromes divers, mais il existe aussi des formes non syndromiques de transmission dominante. Quand il manque au moins six dents définitives, on parle d'oligodontie. Les dents les plus souvent absentes sont, par ordre de fréquence décroissant, les dents de sagesse (troisièmes molaires), les incisives latérales supérieures et les secondes prémolaires inférieures. L'agénésie des premières et deuxième molaires est très rare. Les causes moléculaires des troubles du développement des dents sont loin d'être élucidées. Seule, une mutation du gène à homéoboîte *MSX1* a été observée dans une famille avec agénésie des 2<sup>e</sup> prémolaire et 3<sup>e</sup> molaire en 1996 ([1] et *m/s* 1996, n° 11, p. 1280). Une équipe texane vient de mettre en cause un membre de la famille PAX, bien connue des lecteurs de *médecine/sciences* [2] (*m/s* 1999, n° 4, p. 559). Dans une grande famille avec une forme sévère d'oligodontie transmise sur quatre générations (absence de molaires, de prémolaires et parfois d'incisives médianes) l'analyse de ségrégation a d'abord montré que le locus se situait dans la région de *PAX9*, en 14q12-13. Puis l'analyse des régions codantes (exons 2-4) de ce gène a montré une insertion d'une guanine au nucléotide 219 [3]. On savait déjà que, chez la souris, l'inactivation du gène *Pax9* avait de graves conséquences [4]. Les souriceaux nouveau-nés meurent rapidement avec une absence de thymus, de parathyroïdes (par trouble du développement embryonnaire des arcs branchiaux), des anomalies du développement cranio-facial (avec fente palatine), des malformations des extrémités, et, bien sûr, une anodontie. Les embryons de souris *Pax9*<sup>-/-</sup> ont un arrêt précoce de développement des bourgeons dentaires car *Pax9* est nécessaire à l'expression des gènes *Bmp4* [5], *Msx1* et *Lef1* (*m/s* 1999, n° 11,

p. 1298) dans le mésenchyme. Dans la famille étudiée, les malades, qui avaient des dents de lait normales, n'ont ni anomalie des extrémités, ni trouble du métabolisme calcique, ni atteinte du système immunitaire. Le mécanisme en cause n'est sans doute pas une pure perte de fonction, et la création d'un modèle animal spécifique sera la bienvenue.

- [1. Vastardis H, et al. *Nat Genet* 1996; 13: 417-21.]
- [2. Desplan C. *Med Sci* 1997; 13: 147-55.]
- [3. Stockoton DW, et al. *Nat Genet* 2000; 24: 18-9.]
- [4. Peters H, et al. *Genes Dev* 1998; 12: 2735-47.]
- [5. Sautier J, et al. *Med Sci* 1996; 12: 364-70.]

■■■■ **Les vers sont immortels.** Le fait que, dans la machinerie de réparation de l'ADN, nombre de protéines soient communes au maintien de l'intégrité des télomères et à la réparation des cassures double-brin n'est pas passé inaperçu [1, 2]. Ces protéines ont été découvertes grâce aux travaux sur les levures, ainsi que sur les nématodes. Or, voici que *Caenorhabditis elegans* vient ajouter comme un point d'orgue à cette saga des télomères (*m/s* 1998, n° 10, p. 1142). Contrairement aux hommes, qui, hélas! sont mortels les nématodes, vus sous un certain angle, sont immortels. Les populations de *C. elegans* sont constituées pour la plupart d'hermaphrodites qui s'autofécondent, constituant ainsi des groupes de descendants dont le génome est homogène et qui sont capables de se reproduire indéfiniment. En ce sens, on peut considérer que leur lignée germinale, isolée dès la première division du zygote, est immortelle. Toutefois, certains mutants perdent ce pouvoir de se reproduire à l'infini. Une équipe de Cambridge (Royaume-Uni) vient d'isoler des mutants dont la capacité de reproduction dispa-

rait vers la 18<sup>e</sup> génération [2]. Le génome de ces mutants *mrt-2* (pour *mortal germline*) dits à « stérilité retardée » présente une hypersensibilité aux rayons X (mais pas aux UV), les télomères raccourcissent au fur et à mesure des divisions cellulaires, et des fusions de chromosomes bout à bout apparaissent en même temps. Le gène mutant *mrt-2*, isolé sur le chromosome III, est un homologue de Rad17 chez *Saccharomyces cerevisiae* (et de Rad1<sup>+</sup> chez *Schizosaccharomyces pombe*). Il est très conservé au cours de l'évolution et code pour une protéine de contrôle des lésions de l'ADN. Les cassures double-brin et les télomères seraient donc perçus de la même façon par *mrt-2*, en attendant des réparations spécifiques: soit l'entrée en jeu de la télomérase pour maintenir la longueur des télomères, soit la fusion des brins d'ADN lésés pour la réparation des cassures double brin. Pour expliquer le mécanisme d'action de la protéine *mrt-2*, il n'existe pour l'instant que quelques éléments. Chez *S. cerevisiae*, la perte de la protéine-kinase Cdc13 entraîne une dégradation du brin riche en C des télomères, sous la dépendance de Rad17. Cette protéine de contrôle pourrait donc être impliquée dans la dégradation du brin C que l'on observe en phase S tardive avant l'entrée en jeu de la télomérase. Chez cette même levure, on a noté que des protéines de réparation des cassures double-brin comme Ku et Sir se trouvent localisées auprès des télomères et migrent si nécessaire en divers points de l'ADN. Peut-être, à un moment de la phase S, la boucle terminale des télomères se défait-elle pour être perçue comme une variété de cassure double-brin qui justifie l'intervention d'une protéine de contrôle?

- [1. Ouelette M, Savre-Train I. *Med Sci* 2000; 16: 473-80.]
- [2. Bachand F, Autexier C. *Med Sci* 1999; 15: 1286-91.]
- [3. Ahmed S, Hodgkin J. *Nature* 2000; 403: 159-64.]