

Dans leur ensemble, ces « intégrateurs » constituent les éléments essentiels du système de surveillance de l'état physiologique de la cellule ; un système partiellement ou totalement inactivé dans toutes les cellules cancéreuses.

1. Sage J, Mulligan GJ, Hardy LD, *et al.* Targeted disruption of the three Rb-related genes leads to loss of G1 control and immortalization. *Genes Dev* 2000 ; 14 : 3037-50.
2. Dannenberg JH, Van Rossum A, Schuijff L, Te Riele H. Ablation of the retinoblastoma gene family deregulates G1 control causing immortalization and increased cell turn over under growth restricting conditions. *Genes Dev* 2000 ; 14 : 3051-64.
3. Sardet C, Le Cam L, Fabbrizio E, Vidal M. E2Fs and the Retinoblastoma Protein family. In: Karin M, Ghysdael J, Yaniv M, ed. *Progress in Gene Expression* 1997, Oncogenes as transcriptional regulators. Birkhauser Verlag publisher, Basel, Swiss ; 2 : 1-62.
4. Mulligan G, Jacks T. 1 The retinoblastoma gene family: cousins with overlapping interests. *Trends Genets* 1998 ; 14 : 223-9.

5. Masciullo V, Khalili K, Giordano A. The Rb family of cell cycle regulatory factors: clinical implications. *Int J Oncol* 2000 ; 17 : 897-902.
6. Jacks T, Fazeli A, Schmitt EM, Bronson RT, Goodell MA, Weinberg RA. Effects of an Rb mutation in the mouse. *Nature* 1992 ; 359 : 295-300.
7. Lee EY, Chang CY, Hu N, *et al.* Mice deficient for Rb are nonviable and show defects in neurogenesis and haematopoiesis. *Nature* 1992 ; 359 : 288-94.
8. Herrera RE, Sah VP, Williams BO, Makela TP, Weinberg RA, Tyler J. Altered cell cycle kinetics, gene expression, and G1 restriction point regulation in RB-deficient fibroblasts. *Mol Cell Biol* 1996 ; 16 : 2402-7.
9. Classon M, Salama S, Gorka C, Mulloy R, Braun P, Harlow E. Combinatorial roles for pRB, p107, and p130 in E2F-mediated cell cycle control. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ; 97 : 10820-5.
10. Classon M, Kennedy BK, Mulloy R, Harlow E. Opposing roles of pRB and p107 in adipocyte differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ; 97 : 10826-31.
11. Cobrinik D, Lee MH, Hannon G, *et al.* Shared role of the pRB-related p130 and p107 proteins in Limb development. *Genes Dev* 1996 ; 10 : 1633-144.
12. Hurford RK, Cobrinik D, Lee MO, Dyson N. pRb and p107/p130 are required for the regulated expression of different sets of E2F responsive genes. *Genes Dev* 1997 ; 11 : 1447-63.

13. Lee MH, Williams BO, Mulligan G, *et al.* Targeted disruption of p107: functional overlap between p107 and Rb. *Genes Dev* 1996 ; 10 : 1621-32.
14. LeCoulter J, Kablar B, Hardy R, *et al.* Strain-dependent myeloid hyperplasia, growth deficiency, and accelerated cell cycle in mice lacking the pRb-related p107 gene. *Mol Cell Biol* 1998 ; 18 : 7455-65.
15. LeCoulter J, Kablar B, Whyte J, Ying C, Rudnicki MA. Strain-dependent embryonic lethality in mice lacking the retinotoma-related p130 gene. *Development* 1998 ; 125 : 4669-79.
16. Robanus-Maandag E, Dekker M, van der Valk M, *et al.* p107 is a suppressor of retinoblastoma development in pRb-deficient mice. *Genes Dev* 1998 ; 12 : 1599-609.

**Éric Fabbrizio**  
**Claude Sardet**

*Institut de génétique moléculaire de Montpellier, Cnrs UMR5535, 1919, route de Mende, 34293 Montpellier Cedex 5, France.*

## ■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Un pied à l'étrier pour l'otosclérose.** La fonction auditive est de mieux en mieux comprise grâce à l'identification, au cours de ces dernières années, de nombreux gènes impliqués dans des surdités, isolées ou syndromiques. Plus de 90 gènes ont été répertoriés qui interviennent dans le développement ou la fonction de l'oreille interne [1]. Toutefois, on ignore encore tout de l'otosclérose, une maladie entraînant une surdité progressive débutant au cours de la troisième décennie de la vie, très répandue dans le monde occidental puisque sa prévalence est de 0,2 à 1%. Elle est la conséquence d'une sclérose de l'os enchondral de la capsule labyrinthique qui provoque le blocage de la base de l'étrier dans la fenêtre ovale et empêche sa mobilité. A cette surdité de conduction s'ajoute une composante neuro-sensorielle due à des foyers d'otosclérose cochléaire. L'étiologie en est complexe et mal connue. Outre les facteurs environ-

nementaux, l'éventualité d'une cause virale, il existe une composante génétique: les études épidémiologiques sont en faveur d'une transmission autosomique à pénétrance réduite. En 1998, l'analyse de liaison d'une grande famille permet de situer un locus en 15q26.1 [2], mais aucun gène n'a encore été localisé jusqu'à présent sur ce locus OTSC1. Tout récemment, un deuxième locus (OTSC2) vient d'être trouvé en 7q34-36 grâce à une grande famille belge où l'otosclérose ségrège selon un mode dominant [3]. Dans cet intervalle 7q34-7q36, on trouve deux gènes: *TIF1α*, un co-facteur transcriptionnel nécessaire à l'activité inhibitrice de l'acide rétinoïque (qui pourrait donc intervenir dans la différenciation et le développement de la capsule otique), et surtout le gène codant pour une lysine hydroxylase du procollagène, *PLOD3*. [4]. On sait que les trois gènes *PLOD* humains interviennent dans la biosynthèse du col-

lagène, et que l'un d'entre eux, *PLOD1*, est impliqué dans le syndrome d'Ehlers-Danlos de type VI, une maladie du tissu conjonctif. Or, il a été démontré que *PLOD3* interagit avec le *TNFα* (*tumor-necrosis factor α*) qui joue un rôle important dans la pathogénie de l'arthrite en contrôlant la dégradation du cartilage. *PLOD3* pourrait être impliqué dans l'homéostasie du cartilage de l'oreille moyenne et interne en interférant dans la réponse des chondrocytes aux stimulus transmis par le *TNFα*. Il importe donc d'étudier cet excellent candidat dans les cas d'otosclérose dont le locus se situe en 7q34-36.

- [1. Steel KP, Kros CJ. *Nat Genet* 2001 ; 27 : 143-9.]
- [2. Tomek MS, *et al.* *Hum Molec Genet* 1998 ; 7 : 285-90.]
- [3. Van den Bogaert K, *et al.* *Am J Hum Genet* 2001 ; 68 : 495-50.]
- [4. Passoja K, *et al.* *Proc Nat Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 10482-6.]