

■■■ **Des gènes pour les dysplasies osseuses.** L'épaississement des os du crâne et de la face, ainsi que l'élargissement des métaphyses s'observent dans de nombreuses dysplasies osseuses dont le diagnostic différentiel peut parfois être difficile, surtout lorsque la cause moléculaire n'a pas encore été identifiée. Jusqu'à présent, deux gènes seulement ont été isolés. Le premier l'a été dans la sclérostose, hyperostose corticale avec syndactylie, de transmission récessive autosomique, plus fréquemment observée chez les Afrikaners. Il s'agit du gène *SOST* codant pour une nouvelle protéine sécrétée dont la fonction est encore mal connue [1]. Le second est impliqué dans la dysplasie craniométaphysaire autosomique dominante. Cette maladie peu fréquente (qui comporte aussi une forme récessive encore plus rare) est caractérisée par des déformations des os du crâne et de la face qui donnent au visage un aspect léonin. Outre le préjudice esthétique, l'épaississement des os, qui provoque un rétrécissement et une compression des nerfs crâniens, peut causer de sérieuses complications motrices ou sensorielles (paralysie faciale, cécité, surdité). Par analyse de ségrégation, le gène a pu être localisé en 5p15.2-p14.1 [2]. Puis, en rassemblant une quinzaine de familles à travers le monde, deux équipes ont obtenu des résultats identiques impliquant le gène *ANK*, orthologue humain du gène *Ank* de la souris, dont une mutation non-sens est responsable à l'état homozygote d'une ankylose progressive des articulations [3, 4]. Ce gène code pour une protéine à 10 domaines transmembranaires intervenant dans le transport du pyrophosphate. Or, on sait que la régulation de la minéralisation des os dépend des concentrations de pyrophosphate dans le squelette (*m/s* 2000, n° 11, p. 1256). Ainsi, dans l'hypophosphatasie, l'augmentation du pyrophosphate extracellulaire entraîne une diminution de la minéralisation osseuse. Chez la souris *ank/ank*, l'ankylose des articulations s'accompagne d'une diminution du

pyrophosphate extracellulaire, par perte de fonction de *Ank*. Chez l'homme, contrairement à ce qui se passe chez la souris, c'est à l'état hétérozygote qu'apparaît le retentissement clinique, soit par effet dominant négatif, soit par effet de dosage génique. Ces mutations découvertes chez les malades se situent toutes dans le même domaine cytosolique, qui doit donc jouer un rôle particulier. Ces recherches sont importantes car non seulement les malades atteints de ces maladies rares pourront peut-être un jour bénéficier d'un traitement, mais surtout elles contribuent à une meilleure compréhension des troubles de la minéralisation qui, de l'arthrose à la décalcification, touchent un vaste champ de la pathologie humaine.

- [1. Brunkow ME, et al. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 577-89.]
- [2. Nurnberg P, et al. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 918-23.]
- [3. Nurnberg P, et al. *Nat Genet* 2001; 28: 37-41.]
- [4. Reichenberg E, et al. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 321-6.]

■■■ **Mutations du gène *perlécane* dans certaines chondrodysplasies.** Le gène codant pour le perlécane ou *HSPG2* (*héparane sulfate protéoglycane*) est localisé en 1p36.1, dans la région subtélomérique du bras court du chromosome 1. Il s'étend sur 120 kb et contient 97 exons. Le perlécane, un protéoglycane à héparane sulfate d'environ 467 kD est un co-récepteur du facteur de croissance fibroblastique FGF2. Constituant essentiel des lames basales, il a de multiples fonctions [1]. Il favorise la croissance des cellules tumorales et l'angiogenèse *in vivo*. Chez la souris, l'absence de *Hspg2* provoque une chondrodysplasie sévère avec anomalie, des corps vertébraux [2]. Or, il existe chez l'homme une chondrodysplasie létale avec anisospondylie, micromélie et dysmorphie faciale dont le phénotype pouvait correspondre à celui de la souris déficiente en *Hspg2*. Une étude récente vient de démontrer que des malades

atteints de cette dysplasie dyssegmentaire dans sa forme sévère, type Silverman-Handmaker avaient effectivement des mutations de *HSGP2* devant entraîner la production d'une protéine tronquée [3]. La similitude se retrouve à l'histologie du cartilage, avec présence de calcosphérites (cristaux phosphocalciques sphériques produits par les chondrocytes) qui, chez la souris comme chez l'homme, ne fusionnent pas, contrairement à ce que l'on observe chez les sujets normaux. L'étude des fibroblastes des malades montre que le perlécane est présent mais se dégrade en petits fragments intracellulaires au lieu d'être sécrété. Dans les chondrocytes, il reste en rétention. On sait que le cartilage est composé d'une matrice extracellulaire contenant de nombreux protéoglycans (agrécan, biglycane, perlécane) et que des mutations de gènes intervenant dans la sulfation des protéoglycans sont cause de chondrodysplasies: dysplasie diastrophique, achondrogenèse de type B, dysplasie spondyloépimétaphysaire (*m/s* 1996, n° 6, p. 833 et 1998, n° 12, p. 1455). Toutefois, les anomalies squelettiques sont différentes et on n'y observe pas de calcosphérites non fusionnés. Certaines mutations de ce même gène *HSPG2* sont responsables d'une autre maladie non létale, le syndrome de Schwarz-Jampel de type I, dans lequel une chondrodysplasie est associée à une myotonie. Ceci implique donc que le perlécane joue un rôle non seulement dans l'intégrité du cartilage mais aussi dans le contrôle de l'excitabilité musculaire. La plupart des myotonies sont dues à des mutations de gènes codant pour des canaux ioniques et il est possible que le perlécane intervienne dans la modulation de l'expression ou de la fonction des canaux ioniques.

- [1. Praillet C, et al. *Med Sci* 1998; 14: 421-8.]
- [2. Arikawa-Hirakawa E, et al. *Nat Genet* 1999; 23: 354-8.]
- [3. Arikawa-Hirakawa E, et al. *Nat Genet* 2001; 27: 431-4.]