

Les gènes SOX : retour vers la détermination du sexe

Lors du clonage du gène *SRY*, ce dernier se révéla appartenir à une nouvelle famille de gènes exprimés au cours du développement embryonnaire, les gènes *SOX* [1, 2]. Les gènes *SOX* dispersés dans le génome et conservés au cours de l'évolution codent pour des facteurs de transcription dont les domaines de liaison à l'ADN présentent une similitude de plus de 60 % avec celui de *SRY*.

En 1991, pour identifier le produit du gène *SRY* au facteur TDF (pour *testis determining factor*), les génomes de patientes porteuses d'un syndrome de réversion sexuelle furent analysés. Ainsi, chez ces femmes à caryotype 46,XY et porteuses d'une dysgénésie gonadique pure, furent décelées des mutations *de novo* localisées au cœur même du motif de liaison à l'ADN de la protéine *SRY* [3].

Si cet argument constitua la preuve génétique de l'égalité *SRY* = TDF, en fait moins de 20 % des femmes 46,XY présentaient de telles mutations. Qu'en était-il des quelque 80 % restantes ? Différentes hypothèses pouvaient être émises sur l'origine moléculaire de la réversion : (1) défaut dans la régulation de l'expression du gène *SRY* ; (2) défaut dans un éventuel partenaire de la protéine *SRY* ; (3) ou encore altération d'un gène dont le produit intervient dans la boîte noire que constituent les étapes situées en aval de l'activation du gène *SRY* et qui conduisent à la différenciation des cellules de Sertoli et donc à la production d'hormone anti-Müllérienne.

Pour cloner les gènes de cette boîte noire, sous contrôle ou non de la protéine *SRY*, l'une des voies privilégiées est l'étude moléculaire des femmes 46,XY chez lesquelles l'inversion du sexe s'accompagne d'une autre malformation.

Ainsi, l'association chez une femme d'un caryotype XY et d'une tumeur de Wilms, qui constitue l'une des formes du syndrome de Denys-Drash, permit d'impliquer le gène *WT1* dans

cette cascade d'événements liés au développement sexuel [4]. De même, la dysplasie campomélique caractérisée, entre autres, par de sévères malformations squelettiques, est parfois associée à une inversion sexuelle produisant des femmes XY. Si la localisation en 17q du ou des gènes responsables de ce syndrome ne faisait plus aucun doute depuis quelques années, ce n'est que tout récemment que des articles publiés dans les revues *Nature* (Foster *et al.*, Grande-Bretagne et France [5]) et *Cell* (Wagner *et al.*, Allemagne, Espagne, Danemark et Norvège [6]) ont décrit l'unique gène impliqué à la fois dans le développement testiculaire et dans la formation des os. Utilisant une technique de clonage positionnel désormais classique, l'analyse de patientes 46XY avec des translocations intéressant le bras long du chromosome 17 (région q23-25) a permis de mettre en cause le gène *SOX9* (dont la séquence était partiellement connue) de par sa position distale par rapport au point de cassure du chromosome 17. La description chez plusieurs sujets campoméliques de mutations *de novo*, sur un seul allèle, confirme l'implication de *SOX9*, dans ce syndrome autosomique dominant. Si, au contraire de l'intervalle *DSS* récemment décrit (*m/s* n° 11, vol. 10, p. 1171), *SOX9* intervient dans le développement testiculaire et non ovarien, comme dans le cas de *DSS*, sa fonction dans la détermination du sexe est fonction de la dose, exigeant l'expression des deux allèles. *SOX9* apparaît comme le premier gène *SOX* multi-exonique décrit à ce jour et, comme *SRY*, code pour un facteur de transcription qui, outre un domaine de liaison à l'ADN, possède également un domaine d'activation potentiel, ce qui n'est pas le cas de la protéine *SRY* humaine.

Le rôle exact de ce nouveau gène dans la cascade de détermination du sexe reste hypothétique. Son produit agit-il directement sous le contrôle

de *SRY*, de concert avec lui, ou encore plus en aval ? Quel est son profil d'expression au cours de l'embryogenèse ? Comment relier formation des os et détermination du sexe ? Les études en cours chez la souris dans l'équipe de P. Koopman devraient permettre de répondre rapidement à ces questions. L'une des hypothèses séduisantes émises par l'équipe du Pr Goodfellow serait que *SOX9* s'exprime, non pas dans les cellules pré-Sertoli, mais dans des cellules mésenchymateuses qui peuvent avoir des devenir multiples. Aussi, si elles peuvent donner naissance à des cellules constitutives des os et des cartilages, elles peuvent également, après migration à partir du mésonéphros, envahir les cordons génitaux et participer ainsi à la formation des testicules. Après *SRY*, *WT1*, *DSS*, *SF-1* et aujourd'hui *SOX9*, les différents autres gènes jouant un rôle dans la détermination du sexe masculin devraient être rapidement mis à jour. Gageons que d'autres *loci* (en 9p ou en 10q par exemple) impliqués dans des délétions chez d'autres femmes XY doivent être aujourd'hui l'objet de nombreuses recherches.

P.B.

1. Gubbay J, Collignon J, Koopman P, Capel B, Economou A, Münsterberg A, Vivian N, Goodfellow P, Lovell-Badge R. A gene mapping to the sex-determining region of the mouse Y chromosome is a member of a novel family of embryonically expressed genes. *Nature* 1990 ; 346 : 245-50.
2. Berta P, Gozè C, Poulat F. Mais que sont les gènes *SOX* ? *médecine/sciences* 1993 ; 9 : 1247-8.
3. Berta P, Hawkins JR, Sinclair AH, Taylor A, Griffiths BL, Goodfellow PN, Fellous M. Genetic evidence equating *SRY* and the testis-determining factor. *Nature* 1990 ; 348 : 448-50.
4. Pelletier J, Bruening W, Kashtan CE, Mauer SM, Manivel JC, Striegel JE, Houghton DC, Junien C, Habib R, Fouser L, Fine RN, Silverman BL, Haber DA, Housman D. Germline mutations in the Wilms' tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome. *Cell* 1991 ; 67 : 437-47.
5. Foster JW, Dominguez-Steglich A, Guioli S, Kwok C, Weller PA, Stevanovic M, Weissenbach J, Mansour S, Young ID, Goodfellow PN, Brook JD, Schafer AJ. Campomelic dysplasia and autosomal sex reversal caused by mutations in an *SRY*-related gene. *Nature* 1994 ; 372 : 525-30.
6. Wagner T, Wirth J, Meyer J, Zabel B, Held M, Zimmer J, Pasantes J, Bricarelli FD, Keutel J, Huster E, Wolf U, Tommerup N, Schempp W, Scherer G. Autosomal sex reversal and campomelic dysplasia are caused by mutations in and around the *SRY*-related gene *SOX9*. *Cell* 1994 ; 79 : 1111-20.