



Tableau I  
PRINCIPALES CRANIOSYNOSTOSES

Craniosynostoses	Signes cliniques		QI	Locus	Gène	Mutations
	craniofaciaux	extrémités				
Syndrome de Crouzon	Acrocéphalie proptose Hypoplasie maxillaire	Normales	Normal	10q25.3-q26	<i>FGFR2</i>	exon 7 : plusieurs exon 9 : plusieurs dont Cys <sup>342</sup> → Arg Cys <sup>342</sup> → Tyr Ala <sup>344</sup> → Gly
Syndrome d'Apert	Acrocéphalie crâne en trèfle Proptose Nez en bec d'oiseau	Syndactylies osseuses, mains Pieds en mouffle	Retard mental Anom. du SN	10q25.3-q26	<i>FGFR2</i>	exon 7 : Pro <sup>253</sup> → Arg Ser <sup>252</sup> → Trp
Syndrome de Pfeiffer	Brachycéphalie Occiput plat Obliquité anti- mongoloïde	Anomalies des pouces et gros orteils	Normal	8p11.2-p12 10q25.3-q26	<i>FGFR1</i> <i>FGFR2</i>	exon 5 : Pro <sup>253</sup> → Arg exon 9 : Cys <sup>342</sup> → Arg
Syndrome de Jackson-Weiss	Brachy- acrocéphalie Variabilité clinique	Anomalies des orteils Fusion du tarse et métatarse	Normal	10q25.3-q26	<i>FGFR2</i>	exon 9 : Ala <sup>344</sup> → Gly
Syndrome de Saethre Chotzen	Ptosis Asymétrie faciale Petites oreilles	Brachydactylie Syndactylie membraneuse	Normal	7p15.3-p21	?	
Syndrome de Greig	Synostose variable, Absente	Polysyndactylie préaxiale	Normal	7p13	<i>GLI3</i>	
Type Boston (1 famille)	Variabilité clinique		Normal	5qter	<i>MSX2</i>	Pro <sup>7</sup> → His
Type Adélaïde (1 famille)		Anomalies des phalanges, carpe, tarse	Retard mental	4p16	<i>MSX1?</i> ou <i>FRGFR3?</i>	

Les mutations identiques, communes à deux affections sont indiquées en gras.

Nous ne mentionnerons que les principaux : syndromes d'Apert, de Crouzon, de Greig, de Pfeiffer, de Saethre-Chotzen, de Jackson-Weiss. Il n'a pas fallu un an aux équipes de génétique moléculaire pour que soient découverts *loci*, gènes et mutations. Mais cette récente moisson de données nouvelles vient bousculer les classifications cliniques [6]. Comment est-il possible, en effet, qu'une même mutation existe dans deux ou trois syndromes distincts et pourquoi

deux gènes différents seraient-ils responsables d'un syndrome clinique décrit comme une entité unique ? Avant d'en venir au vif du sujet, mentionnons rapidement les craniosynostoses liées à des syndromes particuliers dont les gènes avaient déjà été découverts il y a quelques années : (1) celle de la famille de Boston où une mutation dans l'homéodomaine du gène *MSX2* (gène à homéobox localisé en 5q ter) a été trouvée [7] et relatée dans *médecine/sciences (m/s*

*1994 n° 2, vol. 10, p. 225)*; (2) celle de la céphalopolysyndactylie de Greig [8] où une interruption dans le gène *GLI3* localisé en 7p13 (de la famille *GLI-Kruppel*) [9] a été mise en évidence grâce à une translocation avec cassure de ce gène; (3) localisé aussi sur le bras court du chromosome 7 par hybridation *in situ*, le locus du syndrome de Saethre-Chotzen (CRS) se trouve dans une région un peu plus distale et le gène n'est pas encore connu. Cela ne sau-

rait tarder puisqu'il est contenu dans un YAC (*yeast artificial chromosome*) en cours d'analyse [10]. Le groupe de Martine Le Merrer dans l'unité d'Arnold Munnich vient de confirmer cette localisation dans trois grandes familles françaises [11]; (4) quant au type Adélaïde, l'équipe australienne qui l'a décrit a déterminé la région du *locus*, en 4p16 [12] où se trouvent deux gènes candidats : *MSX1* (ou *HOX 7*), autre gène à homéobox [13], et *FGFR3*, un des gènes de la famille des récepteurs de facteurs de croissance fibroblastique. Rappelons l'importance rapide qu'a prise la famille de gènes *FGFR* dans la pathologie humaine. Neuf facteurs de croissance fibroblastiques (une famille de polypeptides liant l'héparine) ont été découverts. Ils jouent un rôle capital dans l'embryogenèse, la croissance et l'homéostasie. Ils interviennent dans la différenciation des cellules d'origine neuroectodermique et mésenchymateuse et augmentent le chimiotactisme, l'angiogenèse et la survie cellulaire. A ce jour, quatre récepteurs de ces facteurs de croissance (*FGFR1* sur le chromosome 8, *FGFR2* sur le 10, *FGFR3* sur le 4 et

*FGFR4* sur le 5) ont été identifiés (figure 1). médecine/sciences a relaté leur rôle dans plusieurs maladies de l'ossification : l'achondroplasie, due essentiellement à une mutation d'un acide aminé au codon 380 de *FGFR3* (*m/s n° 8-9, vol. 10, p. 936*) [14], l'hypochondroplasie, due à des mutations au codon 540 dans le domaine tyrosine kinase proximal [15] et le nanisme thanatophore dont les deux types TD-I et TD-II (*thanatophoric dwarfism I, II*) sont dus à des mutations différentes de ce même *FGFR3* (*m/s n° 5, vol. 11, p. 780*). Le groupe de Martine Le Merrer et de Jacky Bonaventure dans l'équipe d'Arnold Munnich (Inserm U. 393) a beaucoup œuvré dans ce domaine [16]. Jean-Claude Dreyfus avait déjà décrit la structure des FGFR, leur parenté avec KGFR (*keratinocyte growth factor receptor*) et les neuf premières mutations de *FGFR2* observées dans la maladie de Crouzon (*m/s n° 11, vol. 10, p. 1163*). Que s'est-il passé depuis? Comme nous l'avons dit pour commencer, l'irruption des FGFR dans les craniosynostoses remet peut-être en cause les classifications cliniques qui correspondent pourtant à des phénotypes

bien distincts. En effet, il est désormais certain que la maladie de Crouzon, dont le morphotype est très caractéristique : acrocéphalie, proptose oculaire, hypoplasie maxillaire – mais sans aucune anomalie des doigts – est due à de multiples mutations du gène *FGFR2*, principalement dans l'exon 9 et dans l'exon 7 [17]. Mais le syndrome d'Apert est lui aussi causé par des mutations de ce gène, quoique dans une autre région [18]. De même que le syndrome de Jackson-Weiss dont les mutations dans l'exon 9 se situent au même site 342 que dans la maladie de Crouzon [19]. Enfin, le syndrome de Pfeiffer paraissait à l'abri de confusion puisque des mutations avaient été trouvées dans *FGFR1* [20]. Malheureusement, on trouve aussi des mutations de *FGFR2* pour ce syndrome [21], exactement les mêmes que celles décrites déjà dans le Crouzon [22] (Tableau I). Ainsi, la classification des craniosynostoses est appelée à des révisions à la lumière des résultats de la génétique moléculaire. Doit-on, dès à présent, remettre en question la classification clinique et réanalyser chaque

1. Lajeunie E, Le Merrer M, Bonaiti-Pellie C, Marchac D, Renier D. Genetic studies of non syndromic coronal craniosynostosis. *Am J Med Genet* 1995; 55: 500-4.
2. Cohen MM. *Craniosynostosis Diagnosis evaluation and management*. New York: Raven Press, 1986.
3. Jackson CE, Weiss L, Reynolds WA, Forman TF, Peterson JA. Craniosynostosis, midface hypoplasia and foot abnormalities: an autosomal dominant phenotype in a large Amish kindred. *J Pediatr* 1976; 88: 963-8.
4. Muller U, Warman ML, Mulliken JB, Weber JL. Assignment of a gene locus involved in craniosynostosis to chromosome 5qter. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 119-22.
5. Hollway GE, Phillips HA, Aales LC, Haan EA, Mulley JC. Localization of craniosynostosis Adélaïde type to 4p16. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 681-3.
6. Park WJ, Bellus GA, Jabs EW. Mutations in fibroblasts growth factor receptors: phenotypic consequences during eukaryotic development. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 748-54.
7. Jabs EW, Muller U, Li X, Ma L, Luo W, Harworth IS, Klisak I, Sparkes R, Warman ML, Mulliken JB, Snead ML, Maxson RA. Mutation in the homeodomain of the human *MSX2* gene in a family affected with autosomal dominant craniosynostosis. *Cell* 1993; 5: 443-50.
8. Vortkamp A, Gessler M, Greschik KH. *GLI3* zinc finger gene interrupted by translocation in Greig syndrome families. *Nature* 1991; 352: 539-40.

9. Ruppert JM, Kinzler KW, Wong AJ, Bigner SH, Kao FT, Law ML, Seuanez HN, O'Brien SJ, Vogelstein B. The *GLI-Kruppel* family of human genes. *Mol Cell Biol* 1988; 8: 3104-13.
10. Tsujik K, Narahara K, Yokoyama Y, Grzeschik KH, Kunz J. The breakpoint on 7p in a patient with t(6;7) and craniosynostosis is spanned in a YAC clone containing the *D7S3503* locus. *Hum Genet* 1995; 95: 303-7.
11. Ma HW, Lajeunie E, Parseval de N, Munnich A, Renier D, Le Merrer M. No evidence in the Saethre-Chotzen syndrome. *J Med Genet*, sous presse.
12. Hollway GE, Phillips HA, Aales LC, Haan EA, Mulley JC. Localization of craniosynostosis Adélaïde type to 4p16. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 681-3.
13. Jacob F. L'irrésistible ascension des gènes *Hox*. *médecine/sciences* 1994; 10: 145-8.
14. Bellus GA, Hefferon TW, Ortiz de Luna RJ, Hecht JT, Horton WA, Machado M, Kaitila I, et al. Achondroplasia is defined by recurrent G380R mutations of *FGFR3*. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 368-73.
15. Bellus GA, McIntosh I, Smith EA, Aylesworth AS, Kaitila I, Horton WA, Greenhaw GA, et al. A recurrent mutation in the tyrosine kinase domain of fibroblast growth factor receptor 3 causes hypochondroplasia. *Nature Genet* 1995; 10: 357-9.
16. Rousseau F, Saugier P, Le Merrer M, Munnich A, Delezoide AL, Maroteaux P, Bonaventure J. Stop codon *FGFR3* mutations in thanatophoric dwarfism type 1. *Nature Genet* 1995; 10: 11-2.

17. Reardon W, Winter RM, Rutland P, Pulleyn LJ, Jones BM, Malcom S. Mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 gene cause Crouzon syndrome. *Nature Genet* 1994; 8: 98-103.
18. Wilkie AOM, Slaney SF, Oldridge M, Poole MD, Ashworth CJ, Hockley AD, Hayward RD, David DJ, Pulleyn LJ, Rutland P, Malcom S, Winter RM, Reardon W. Apert syndrome results from localized mutations of *FGFR2* and is allelic with Crouzon syndrome. *Nature Genet* 1995; 9: 165-72.
19. Jabs EW, Li X, Scoot AF, Meyers G, Chen W, Eccles M, Mao J, Carnas LR, Jackson CE, Jaye M. Jackson-Weiss and Crouzon syndromes are allelic with mutations in fibroblast growth factor receptor 2. *Nature Genet* 1995; 8: 275-9.
20. Muenke M, Schell U, Hehr A, Robin NH, Losken HW, Schinzel A, Pulleyn L, Rutland P, Reardon W, Malcolm S, Winter RM. A common mutation in the fibroblast growth factor receptor 1 in Pfeiffer syndrome. *Nature Genet* 1994; 8: 269-74.
21. Lajeunie E, Ma HW, Bonaventure J, Munnich A, Le Merrer M. *FGFR2* mutations in Pfeiffer syndrome. *Nature Genet* 1995; 9: 108.
22. Rutland P, Pulleyn LJ, Reardon W, Baraister M, Hayward R, Jones B, Malcolm S, Winter RM, Oldridge M, Slaney SF, Poole MD, Wilkie AOM. Identical mutations in the *FGFR2* gene cause both Pfeiffer and Crouzon syndrome phenotypes. *Nature Genet* 1995; 9: 173-6.

cas à la recherche d'une corrélation génotype-phénotype? Il est d'abord nécessaire de poursuivre les analyses moléculaires, de répertorier les autres mutations et d'établir la relative fréquence de chacune d'elles, surtout dans les syndromes de Crouzon, Pfeiffer et Jackson-Weiss. Dès maintenant, dans le syndrome de Rudolf Pfeiffer, le très francophile généticien d'Erlangen, il semble exister plusieurs types, corrélés à la gravité clinique.

Il est certain que les déformations crâniennes et faciales sont la conséquence des synostoses et dépendent de la suture impliquée et de la précocité de la fusion. D'autres facteurs peuvent donc intervenir pour expliquer la variabilité clinique. En outre, la présence de mutations dans d'autres gènes intervenant dans la transduction du signal pourraient modifier l'expression clinique d'une même mutation. La connaissance du rôle des FGFR dans les espèces animales et l'obtention de souris transgéniques, en utilisant les mutations humaines de *FGFR2*, permettraient de mieux comprendre le développement squelettique humain normal et la physiopathologie de ces maladies.

S.G

■■■ **MAMA peut-elle nous aider à démêler notre héritage?** Dans les maladies autosomiques dominantes, il est souvent difficile d'analyser l'allèle muté, masqué par l'allèle normal. Une méthode, baptisée MAMA (pour *monoallelic mutation analysis*) a été mise au point afin d'isoler l'allèle muté et de le rendre accessible à l'analyse moléculaire [1]. Elle repose sur la production en série, à partir du génome humain que l'on désire étudier, d'hybrides somatiques par fusion avec des cellules de hamster par exemple. On sait que les chromosomes humains sont préférentiellement éliminés dans les hétérocytes, sauf ceux qui possèdent un gène nécessaire à la survie de la cellule hybride (dont la cellule de hamster est dépourvue). Dans ce cas, après quelques semaines de culture, l'un ou l'autre des chromosomes de la paire concernée est conservé dans l'hybride et débarrassé de son homologue. Les auteurs décrivent de façon précise la technique qui leur a donné les meilleurs résultats. Ils l'ont expérimentée avec succès sur deux types de cancers colorectaux héréditaires: la polypose adénomateuse et le cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC) [2] et ils considèrent qu'elle pourrait être utilisée à des fins diagnostiques dans un certain nombre de maladies avec prédisposition aux cancers (neurofibromatoses, syndrome de Li Fraumeni, cancer du sein entre autres). Pour la polypose adénomateuse, la mutation concerne

le gène suppresseur de tumeur *APC*, localisé sur le chromosome 5. Pour HNPCC, il s'agit d'une mutation d'un gène de réparation de mésappariement, *hMSH2*, localisé en 2p16 (*m/s n°2, vol.10, p. 228*). Pour sélectionner le chromosome 5 humain, la lignée cellulaire de hamster UCW56 a été choisie car elle porte une mutation empêchant la synthèse protéique à 39°C, qui devient possible en présence du chromosome 5 humain [3]. Pour sélectionner le 2 humain, on utilise la lignée cellulaire Urd-A de hamster, porteuse d'une mutation l'empêchant d'effectuer la synthèse de la pyrimidine, sauf en présence du 2 humain [4]. Bien qu'intéressante, cette méthode ne va pas sans inconvénients: elle prend beaucoup de temps, elle n'est applicable qu'à des chromosomes humains pouvant être sélectionnés dans les hybrides, il faut que les gènes s'expriment dans les lymphocytes, il ne faut pas qu'il y ait des réactions croisées entre les protéines de hamster et les anticorps monoclonaux utilisés en immunotransfert (*Western blot*). Bien qu'elle ait peu de chance de passer en routine, elle pourrait cependant intéresser certaines équipes.

[1. Papadopoulos N, *et al. Nature Genet* 1995; 11: 99-102.]  
 [2. Thomas G. *médecine/sciences* 1995; 11: 336-48.]  
 [3. Wasmuth JJ, Chu LY. *J Cell Biol* 1980; 87: 697-702.]  
 [4. Patterson D, Carnright DV. *Somat Cell Genet* 1977; 3: 383-95.]

S  
E  
T  
L  
E  
7  
E  
N  
U  
O  
M