

caractérisés de longue date par C.H.Roux [8] et les ressemblances phénotypiques entre les souris *Sonic Hedgehog*^{-/-} et des embryons de rats traités avec des inhibiteurs de la synthèse du cholestérol sont également frappantes, renforçant encore l'hypothèse avancée par Phil Beachy.

J.P.C.

1. Lee JJ, von Kessler DP, Parks S, Beachy PA. Secretion and localized transcription suggest a role in positional signalling for products of the segmentation gene *Hedgehog*. *Cell* 1992; 71: 33-50.
2. Lee JJ, Ekker SC, von Kessler DP, Porter JA, Sun BI, Beachy PA. Autoproteolysis in hedgehog protein biogenesis. *Science* 1994; 266: 1528-37.
3. Porter JA, von Kessler DP, Ekker SC, Young KE, Lee JJ, Moses K, Beachy PA. The product of hedgehog autoproteolytic cleavage active in local and long-range signalling. *Nature* 1995; 374: 363-6.
4. Porter JA, Ekker SC, Park WJ, von Kessler DP, Young KE, Chen CH, Ma Y, Woods AS, Cotter RJ, Koonin EV, Beachy PA. Hedgehog patterning

- activity: role of a lipophilic modification mediated by the carboxy-terminal autoprocessing domain. *Cell* 1996; 86: 21-34.
5. Porter JA, Young KE, Beachy PA. Cholesterol modification of Hedgehog signalling proteins during animal development. *Science* 1996; 274: 255-9.
 6. Pouliot JF, Béliveau R. Modifications post-traductionnelles des protéines par les lipides. *Med Sci* 1994; 10: 65-73.
 7. Chiang C, Litingtung Y, Lee E, Young KE, Corcoran JL, Westphal H, Beachy PA. Cyclopia and defective axial patterning in mice lacking *Sonic hedgehog* gene function. *Nature* 1996; 383: 407-13.
 8. Roux CH. Action tératogène du tripanolol chez l'animal. *Arch Fr Pédiatr* 1996; 21: 461-4.

FLASH

Isolement du gène responsable du syndrome branchio-oto-rénal et identification d'une nouvelle famille de gènes impliqués dans le développement

Le syndrome branchio-oto-rénal associe des anomalies branchiales, otiques et rénales. Il se transmet sur un mode autosomique dominant, avec une pénétrance et une expressivité variables. L'atteinte rénale est tantôt très sévère, voire non viable (aplasié bilatérale), tantôt modérée, ou même indétectable (syndrome oto-branchial). L'atteinte auditive est également variable; toutefois on estime que ce syndrome rend compte de 2 % des surdités congénitales profondes.

Les signes cliniques de ce syndrome évoquent une anomalie précoce du développement embryonnaire ou fœtal, entre la quatrième et la dixième semaine. Les kystes et fistules latéro-cervicaux traduisent la persistance des poches épiblastiques des deuxième, troisième et quatrième arcs branchiaux, qui normalement disparaissent à la fin de la sixième semaine. Les atteintes qui concernent les trois compartiments de l'oreille (externe, moyen et interne) traduisent la défaillance de processus morphogénétiques se produisant durant la même période. Enfin, les malformations du rein et du système collecteur (uretère absent ou bifide; pelvis surnuméraire ou bifide, distorsion des calices) sont indicatives d'un défaut de l'induction réciproque entre le blastème métanéphrogène et le bourgeon urétéral, qui débute à la cinquième semaine.

La maladie semble impliquer un gène unique, situé sur le bras long du chromosome 8 (région 8q13.3). L'analyse

génétique de plusieurs familles atteintes et l'étude d'un réarrangement chromosomique observé chez un patient [1] nous avaient permis de localiser ce gène dans un intervalle de 500 kb [2]. Par une démarche de clonage positionnel, s'appuyant sur la détermination de la séquence nucléotidique d'un intervalle génomique d'environ 100 kb, le gène vient d'être identifié [3]. Il coderait pour une protéine de 559 acides aminés, homologue de celle codée par le gène de développement *eya* de drosophile, déficient chez les mutants *eyes absent* [4]. En particulier, ces deux protéines partagent, à leur extrémité C-terminale, une région de 271 acides aminés extrêmement conservée.

Le gène responsable de la maladie humaine, que nous avons appelé *EYA1* en référence au gène *eya* de la drosophile, s'exprime dans la placode otique, puis ultérieurement dans les neuro-épithéliums cochléaire et vestibulaire, ainsi que dans la capsule otique et le mésenchyme de l'oreille moyenne. L'expression attendue dans les arcs branchiaux, sans doute faible et/ou très transitoire, n'a pu être décelée. Dans le métanéphros, l'expression du gène est restreinte aux cellules mésenchymateuses du cortex, et sa progression vers la périphérie du parenchyme rénal accompagne celle de la division dichotomique des branches urétérales. Les cellules qui expriment *EYA1* sont celles qui, sous l'effet inductif de la branche de division urétérale, se sont condensées et subiront ultérieurement une transformation épithéliale pour former le tubule et la capsule de Bowman du néphron. Les propriétés de la protéine codée par le gène *EYA1*, ainsi que son rôle précis dans le développement de

l'oreille et du rein, et dans la fermeture des arcs branchiaux, restent à définir. Nous avons identifié deux autres gènes homologues au gène *EYA1*, codant pour des protéines caractérisées par leur région C-terminale très semblable. Il est probable que les gènes de cette famille *EYA* nouvellement identifiée interviennent également dans le développement. La protéine de drosophile codée par le gène *eya* a une localisation nucléaire [4], et les produits des gènes *EYA* pourraient donc être des facteurs de transcription. L'analyse du phénotype des divers mutants *eya* de drosophile, caractérisés par une réduction ou une absence de l'œil adulte, a conduit à proposer un rôle de ce gène dans la survie des cellules progénitrices de l'œil [4]. Par analogie, on peut s'interroger sur une implication des protéines de la famille *EYA* dans l'échappement à l'apoptose qui touche nombre de cellules au sein des organes en formation.

Christine Petit

1. Vincent C, Kalatzis V, Compain S, Levilliers J, Slim R, Graia F, Pereira ML, Nivelon A, Croquette M-F, Lacombe D, Vigneron J, Helias J, Broyer M, Callen D-F, Haan E-A, Weissenbach J, Lacroix B, Bellani-Chantelot C, Le Paslier D, Cohen D, Petit C. A proposed new contiguous gene syndrome on 8q consists of branchio-oto-renal (BOR) syndrome, Duane syndrome, a dominant form of hydrocephalus and trapeze aplasia; implications for the mapping of the BOR gene. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1859-66.

2. Kalatzis V, Abdelhak S, Compain S, Vincent C, Petit C. Characterisation of a translocation-associated deletion defines the candidate region for the gene responsible for branchio-oto-renal syndrome. *Genomics* 1996; 34: 422-5.

3. Abdelhak S, Kalatzis V, Heilig R, Compain S, Samson D, Vincent C, Well D, Cruaud C, Sahly I, Leibovici M, Bitner-Glindzicz M, Francis M, Lacombe D, Vigneron J, Charachon R, Boven K, Bededer P, Van Regemorter N, Weissenbach J, Petit C. A human homologue of the drosophila eyes absent gene underlies branchio-oto-renal (BOR) syndrome and identifies a novel gene family. *Nature Genet* 1997; 15: 157-64.

4. Bonini NM, Leiserson WM, Benze S. The eyes absent gene: genetic control of cell survival and differentiation in the developing drosophila eye. *Cell* 1993; 72: 379-85