



d'IRF6 de se fixer à l'ADN tout en conservant son pouvoir de liaison avec d'autres protéines produirait donc un effet dominant négatif. En revanche, les mutations observées dans le VWS, mutations tronquantes le plus souvent, aboutissent à une perte de fonction complète d'IRF6 conduisant à une haplo-insuffisance. Celle-ci agirait essentiellement sur le développement oro-facial. Toutefois, les variations phénotypiques sont en réalité plus complexes, avec chevauchement des deux syndromes. Ainsi, dans 4 familles de PPS, on trouve des sujets ayant uniquement des malformations oro-faciales de type VWS et dans 32 familles étiquetées VWS, on trouve toutes sortes de malformations oro-faciales. D'où l'hypothèse de gènes modificateurs modulant la fonction de la protéine IRF6, comme ce variant Val274Ile observé dans une région très conservée de SMIR que l'on trouve assez fréquemment dans la population générale (3 % chez les Européens, 20 % chez les Asiatiques).

Études d'expression d'IRF6

En analysant par RT-PCR et hybridation *in situ* l'expression d'IRF6 dans des tissus murins embryonnaires et adultes, on la

trouve maximale dans le palais secondaire des embryons de 14,5 et 15 jours. Sa courbe se superpose à celle de *TGFβ3* qui, conjointement à d'autres facteurs de transcription de la même famille, est indispensable à la fermeture du palais. Elle est très forte juste avant et au moment de la fusion palatine, ainsi que dans les bourgeons dentaires, les follicules pileux, le canal thyroïdienne et les organes génitaux externes.

Conclusions

Les fentes labiales et palatines sont associées à plusieurs centaines de maladies mendéliennes dont les causes moléculaires ont été peu à peu mises en évidence [5]. Mais les nombreuses étiologies des fentes non syndromiques restent encore à trouver. Il est possible que des fentes palatines isolées, sans pertuis à la lèvre inférieure, soient dues à des mutations d'IRF6. Mais surtout, la découverte de l'implication de ce gène dans des fentes palatines et des brides comme le pterygium poplité ou l'ankyloblépharon offre de nouvelles perspectives de recherche dans l'étude du développement cutanéomuqueux au cours de l'embryogénèse. ♦

Clefts and webs: same etiology for two syndromes at first sight very different

RÉFÉRENCES

1. Kondo S, Schutte BC, Richardson RJ, et al. Mutations in IRF6 cause Van der Woude and popliteal pterygium syndromes. *Nat Genet* 2002; 32: 285-9.
2. Houdayer C, Soupre V, Karcenty B, et al. Linkage analysis of 5 novel van der Woude syndrome kindreds to 1q32-41 markers further supports locus homogeneity of the disease trait. *Ann Genet* 1999; 42: 69-74.
3. Froster-Iskenius UG. Popliteal pterygium syndrome. *J Med Genet* 1990; 27: 320-6.
4. Lees MM, Winter RM, Malcolm S, et al. Popliteal pterygium syndrome: a clinical study of three families and report of linkage to the Van der Woude syndrome locus on 1q32. *J Med Genet* 1999; 36: 888-92.
5. Muenke M. The pit, the cleft and the web. *Nat Genet* 2002; 32: 219-20.

NOUVELLE

L'invalidation du gène de la fibuline-5 induit une élastinopathie

Marie-Paule Jacob

> Ce sont les fibres élastiques qui confèrent la propriété d'élasticité aux organes qui les contiennent (artères, poumons, peau, cartilages élastiques). L'analyse par les techniques biochimiques des différentes protéines ou glycoprotéines qui constituent ces fibres n'a jamais été complète du fait de leur totale insolubilité dans le cas de l'élastine, ou quasi-insolubilité pour les glycoprotéines de structure qui lui sont associées. Depuis

1987, les techniques de biologie moléculaire et d'invalidation de gènes chez la souris ont permis la caractérisation et l'étude structurale des différentes protéines et glycoprotéines composant les fibres élastiques (tropoélastine, fibrillines 1 et 2, MAGP [*microfibrillar-associated glycoproteins*]). La synthèse des fibres élastiques commence au 3^e-4^e mois de développement et se

poursuit durant la phase de croissance de l'individu. La fibrillogenèse débute par la synthèse des glycoprotéines de structure comme les fibrillines (*Figure 1, étape 1*) qui s'organisent dans l'espace extracellulaire et constituent une charpente sur laquelle se déposent les molécules de tropoélastine, précurseurs solubles de l'élastine (*Figure 1, étape 2*) (→). Les dernières étapes de la formation des fibres élastiques sont la désamination oxydative des lysines de la tropoélastine, catalysée par une lysyl oxydase, et la formation d'acides aminés de

Inserm U.460,
Hôpital
Bichat-Claude Bernard,
46, rue Henri Huchard,
75877 Paris Cedex 18, France.
jacob@bichat.inserm.fr

(→) m/s
1996, n° 10,
p. 1077 et
2001, n° 3,
p. 327

pontage comme les desmosines, formées à partir de quatre résidus lysine (Figure 1, étape 3). La formation des acides aminés de pontage rend l'élastine insoluble, résistante à l'hydrolyse par la plupart des enzymes et surtout fonctionnelle en lui conférant ses propriétés d'élasticité [1]. Plusieurs maladies connues sont des élastinopathies dues à l'altération ou à la suppression de l'une des protéines constitutives des fibres élastiques. Chez la plupart des patients atteints du syndrome de Marfan, on détecte une mutation dans le gène de la fibrilline-1 [2]. La sténose supra-auriculaire aortique est associée à l'hémizygotie fonctionnelle du gène de l'élastine, le syndrome de Williams est dû à la délétion complète d'un allèle du gène de l'élastine [3, 4], et des mutations à l'extrémité 3' du gène de l'élastine ont été décrites chez les patients souffrant de cutis laxa (forme autosomique dominante) [5].

Deux articles publiés récemment [6, 7] décrivent une nouvelle élastinopathie résultant de l'invalidation du gène codant pour la fibuline-5 chez la souris. Cette protéine, préalablement dénommée EVEC (*embryonic vasculature-expressed epidermal growth factor-like repeats containing protein*) [8] ou DANCE (*developmental arteries and neural crest epidermal growth factor-like protein*) [9], a initialement été séquencée à partir de banques d'ADNc. Les premiers travaux démontraient que la fibuline-5 est fortement exprimée au cours de l'organogénèse des artères (embryons de souris de 11,5 à 16,5 jours), n'est plus exprimée dans les artères adultes, mais est détectable dans les plaques d'athérocclérose et dans la néo-intima qui se développe après angioplastie au ballonnet [8, 9]. La fibuline-5 est une molécule de liaison entre les fibres élastiques et les cellules. L'invalidation du gène codant pour la fibuline-5 induit une élastinopathie qui altère tous les tissus qui contiennent des fibres élastiques, même s'ils en contiennent peu. Les phénotypes observés correspondent à des maladies humaines connues: le cutis laxa au niveau de la

peau, l'emphysème au niveau des poumons et l'élongation et la tortuosité des artères, maladies génétiques ou acquises au cours du vieillissement liées à la déficience ou à la dégradation d'un composant des fibres élastiques. En fait, l'absence de fibuline-5 altère l'organogénèse des tissus élastiques en modifiant l'organisation tridimensionnelle des cellules dans la matrice extracellulaire qui les entoure. Le rôle des fibres élastiques dans l'organogénèse avait déjà été démontré par l'invalidation du gène codant pour l'élastine. Cette invalidation induit une prolifération non contrôlée des cellules musculaires lisses

des artères, allant jusqu'à l'occlusion complète des artères, cause du décès des souris 2,5 jours après leur naissance [10]. Les souris dont le gène de la fibuline-5 a été invalidé survivent jusqu'à l'âge de 6 mois mais tous les tissus élastiques sont altérés. La fibuline-5 interagit exclusivement avec l'élastine au sein des fibres élastiques, et avec les intégrines $\alpha_V\beta_3$, $\alpha_V\beta_5$, $\alpha_9\beta_1$ à la surface des cellules (Figure 1, étape 4). La liaison élastine-fibuline-5 est dépendante du calcium. L'interaction entre la fibuline-5 et les intégrines $\alpha_V\beta_3$ et $\alpha_V\beta_5$ est inhibée par le peptide GRGDSP alors que l'interaction fibuline-5-intégrine $\alpha_9\beta_1$ ne l'est pas. La

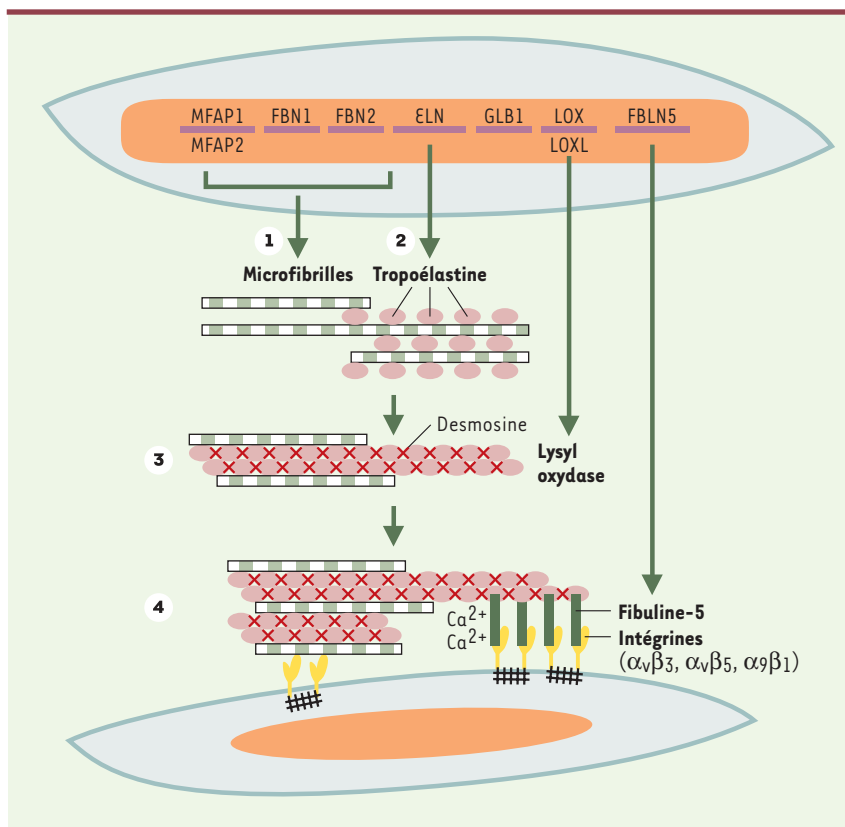


Figure 1. Organisation des fibres élastiques au niveau moléculaire. La synthèse des fibres élastiques commence par la synthèse et l'organisation, dans l'espace extracellulaire, des glycoprotéines de structure, fibrillines et microfibrillar-associated glycoproteins, produits des gènes *FBN 1*, *FBN 2*, *MFAP 1* et *MFAP 2* (étape 1). Ces glycoprotéines de structure constituent une charpente sur laquelle se déposent les molécules de tropoélastine, molécules qui sont « chaperonnées » par le variant court (S-Gal) de la β -galactosidase au cours de leur transit intracellulaire et de leur sécrétion (étape 2). Dans l'espace extracellulaire, les molécules de tropoélastine sont liées les unes aux autres lors de la formation des acides aminés de pontage, formation catalysée par une lysyl oxydase (LOX) ou une « lysyl oxydase-like » (LOXL-1 à 4) (étape 3). La liaison des fibres élastiques aux cellules via la fibuline-5 induit l'organisation optimale des fibres élastiques dans les tissus (étape 4).



mise en évidence du rôle de la fibuline-5 dans l'interaction élastine-intégrines est importante car les intégrines jouent un rôle-clé dans le réarrangement des protéines structurales du cytosquelette via les adhérences focales et la définition du profil d'expression des cellules [11]. Cette interaction fibres élastiques-cellules détermine en retour une organisation optimale des fibres élastiques dans l'espace extracellulaire (Figure 1, étape 4 et Figure 2).

L'interaction fibres élastiques-cellules avait déjà été visualisée [12] et la fibuline-5 n'est pas la seule protéine qui intervient dans cette interaction [13, 14]. Ces deux articles concordants et complémentaires apportent toutefois des données nouvelles et un niveau de complexité supplémentaire dans la connaissance de l'organogenèse des tissus élastiques. De plus, ils démontrent, comme dans le cas des souris dont le gène de l'élastine a été invalidé, que, outre leur fonction d'élasticité, les fibres élastiques jouent un rôle dans l'organogenèse des tissus qui les contiennent. ♦

Fibulin-5 is essential for elastic fiber development

RÉFÉRENCES

- Jacob MP, Badier-Commander C, Fontaine V, et al. Extracellular matrix remodelling in the vascular wall. *Pathol Biol* 2001; 49: 326-32.
- Milewicz DM, Urban Z, Boyd C. Genetic disorders of the elastic fiber system. *Matrix Biol* 2000; 19: 471-80.
- Urban Z, Zhang J, Davis EC, et al. Supravalvular aortic stenosis: genetic and molecular dissection of a complex mutation in the elastin gene. *Hum Genet* 2001; 109: 512-20.
- Meng X, Lu X, Li Z, et al. Complete physical map of the common deletion region in Williams syndrome and identification and characterization of three novel genes. *Hum Genet* 1998; 103: 590-9.
- Zhang MC, He L, Giro M, Yong SL, Tiller GE, Davidson JM. Cutis laxa arising from frameshift mutations in exon 30 of the elastin gene (ELN). *J Biol Chem* 1999; 274: 981-6.
- Yanagisawa H, Davis EC, Starcher BC, et al. Fibulin-5 is an elastin-binding protein essential for elastic fibre development *in vivo*. *Nature* 2002; 415: 168-71.
- Nakamura T, Lozano PR, Ikeda Y, et al. Fibulin-5/DANCE is essential for elastogenesis *in vivo*. *Nature* 2002; 415: 171-5.
- Kowal RC, Richardson JA, Miano JM, Olson EN. EVEC, a novel epidermal growth factor-like repeat-containing protein upregulated in embryonic and diseased adult vasculature. *Circ Res* 1999; 84: 1166-76.
- Nakamura T, Ruiz-Lozano P, Lindner V, et al. DANCE, a novel secreted RGD protein expressed in developing, atherosclerotic, and balloon-injured arteries. *J Biol Chem* 1999; 274: 22476-83.
- Li DY, Brooke B, Davis EC, et al. Elastin is an essential determinant of arterial morphogenesis. *Nature* 1998; 393: 276-80.
- Giancotti FG, Ruoslahti E. Integrin signaling. *Science* 1999; 285: 1028-32.
- Perdono JJ, Gounon P, Schaevebeke M, et al. Interaction between cells and elastin fibers: an ultrastructural and immunocytochemical study. *J Cell Physiol* 1994; 158: 451-8.
- Kielty CM, Whittaker SP, Grant ME, Shuttleworth CA. Attachment of human vascular smooth muscle cells to intact microfibrillar assemblies of collagen VI and fibrillin. *J Cell Sci* 1992; 103: 445-51.
- Pfaff M, Reinhardt DP, Sakai LY, Timpl R. Cell adhesion and integrin binding to recombinant human fibrillin-1. *FEBS Lett* 1996; 384: 247-50.

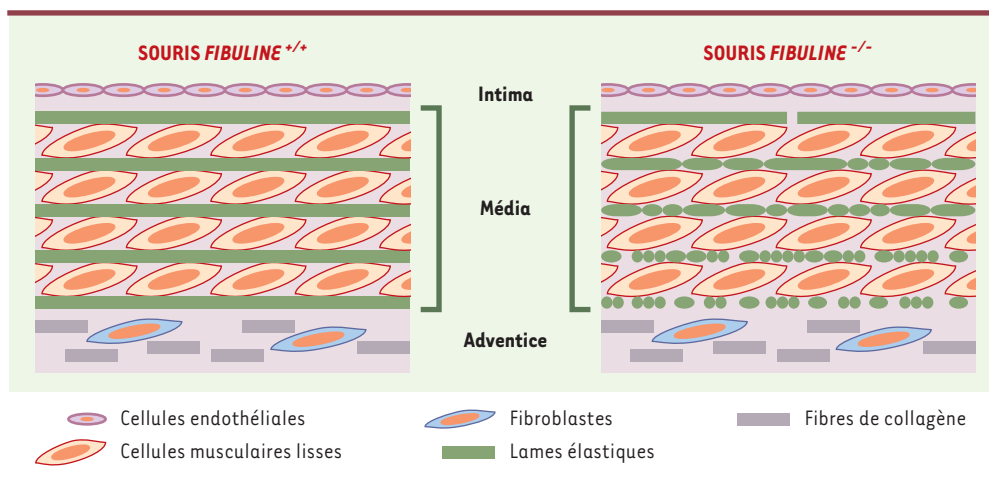


Figure 2. Organisation des fibres élastiques au niveau tissulaire (aorte) chez les souris fibuline-5^{+/+} et les souris fibuline-5^{-/-}. Les fibres élastiques des artères s'organisent en lames entre lesquelles s'alignent les cellules musculaires lisses. Chez les souris dont le gène codant pour la fibuline-5 a été invalidé, les lames élastiques sont altérées; la fragmentation des lames élastiques est plus intense du côté adventicel que du côté intimal.