

■■■■ **Glaucomes: on commence à voir plus clair.** Dans les glaucomes familiaux, les analyses de liaison avaient permis de trouver quatre locus: le glaucome à angle ouvert ([1] et *m/s n° 4, vol. 10, p. 477*), dans sa forme juvénile (ou GLC1A) dont le gène vient d'être cloné (*m/s n° 4, vol. 13, p. 584*), est localisé en 1q21-q31 et, dans sa forme adulte (ou GLC1B), dans la région 2cen-q13 [2]; le glaucome congénital, qui est génétiquement hétérogène, a au moins trois locus; deux sont connus, en 2p21 pour GLC3A et en 1p36 pour GLC3B. Jusqu'à présent, aucun gène n'avait été isolé. Dans la région 2p21, qui correspond au glaucome congénital de transmission récessive avec buphtalmie*, très répandu au Moyen-Orient (incidence 1/2000), on connaissait au moins trois gènes candidats codant: (1) pour une forme non érythrocytaire de la β -spectrine (*SPTBNI*), (2) pour un facteur échangeur de guanine de Ras (*hSOS1*) et enfin (3) pour une protéine kinase (*PRKR*). L'ignorance du défaut primaire de ce type de glaucome congénital ne permettait d'en privilégier aucun. Après une délimitation plus précise de la région et une étude cartographique soigneuse, une équipe du Connecticut (USA) [3] vient d'éliminer ces trois candidats au profit d'un gène codant pour le cytochrome P450 1B1 (*CYP1B1*). Des mutations furent en effet trouvées chez les malades de cinq familles turques: insertion d'une cytosine supplémentaire dans une série de six cytosines dans l'exon II, délétions entraînant la production de protéines tronquées, (alors qu'aucune de ces mutations ne fut retrouvée chez 70 témoins turcs et européens). En dehors des hyperplasies surréna-liennes et des pseudohermaphrodismes entraînés par des mutations affectant des cytochromes P-450 impliqués dans la synthèse des sté-

roïdes (*m/s n° 4, vol. 6, p. 378; m/s n° 3, vol. 10, p. 342*), c'est la première fois qu'un membre de la superfamille des cytochromes P450 est impliqué dans un trouble du développement (*m/s n° 6-7, vol. 10, p. 725*). Les cytochromes ont pour rôle d'insérer dans divers substrats un atome d'oxygène et de créer ainsi des métabolites stables ou réactifs. Il est donc possible que *CYP1B1* participe au métabolisme d'une molécule intervenant dans le développement de l'œil, supposition d'autant plus probable qu'on sait depuis longtemps [4] que les cytochromes P450 sont présents dans certains tissus oculaires, qu'ils activent des substrats endogènes comme l'acide arachidonique, et qu'un métabolite de celui-ci, sous la dépendance du cytochrome P450, l'acide hydroxyicosatétraénoïque maintient la transparence de la cornée et règle la sécrétion de l'humeur aqueuse. Voici qui permettra peut-être de progresser dans les mécanismes pathogéniques de formation des glaucomes et de trouver les autres gènes impliqués dans les glaucomes familiaux.

- [1. Morissette J, et al. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 1431-42.]
- [2. Stoilova D, et al. *Genomics* 1996; 36: 142-50.]
- [3. Stoilov I, et al. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 641-7.]
- [4. Schwartzman M, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 8125-9.]

■■■■ **Dystrophies cornéennes familiales.** On distingue cliniquement quatre types de dystrophies cornéennes dominantes autosomiques: (1) la dystrophie granulaire de Groenouw (type I) ou CDGG1, avec des opacités en mottes débutant dans la région centrale superficielle

de la cornée puis s'étendant en surface et en profondeur; (2) l'amyloïdose localisée, avec dépôts amyloïdes en lacis (type I) ou CDL1, opacifiant progressivement la cornée; (3) la forme combinée d'Avelino, ou ACD, à expression phénotypique variable; (4) la forme de Reis-Bücklers ou CDBR, enfin, qui atteint spécifiquement la couche de Bowman et le stroma superficiel. Les analyses de ségrégation familiales avaient montré, pour ces quatre types, un seul et même locus en 5q31. L'équipe de Graziano Pescia (Lausanne, Suisse) réduisit d'abord la région candidate. Puis, après avoir trouvé dans la bibliothèque du CEPH un YAC humain contenant entièrement cette région, elle put isoler un gène, (non répertorié dans *genome data base*), qui a toutes les chances d'être impliqué dans les quatre formes cliniques [1]. Ce gène, *big-h3*, fut initialement isolé dans une lignée cellulaire provenant d'un adénocarcinome et traitée par le facteur de croissance transformant TGF β [2]. Il est en effet sous la dépendance de ce TGF β et code pour une protéine très conservée dans le règne animal et contenant un motif RGD (arginine, glycine, asparagine) commun à plusieurs protéines d'adhérence de la matrice extracellulaire. Cette protéine, la kérato-épthéline (K-E), est synthétisée dans de nombreux tissus et particulièrement à la périphérie des cellules épthéiales de la cornée chez l'homme. Des mutations furent observées chez les malades de familles appartenant aux quatre variétés cliniques de dystrophies cornéennes mentionnées ci-dessus, et uniquement chez eux. Elles pourraient modifier la structure tertiaire de la kérato-épthéline en supprimant un site présumptif de phosphorylation, ce qui aurait pour effet de provoquer sa précipitation. Ainsi s'expliqueraient les dépôts de substance amyloïde (se manifestant par une biréfringence en lumière polarisée après coloration au rouge Congo) observés dans CLD1 et ACD, ou non amyloïde

* *Buphtalmie* ou *hydrophthalmie*: distension de l'œil sous l'effet de l'augmentation de la pression intra-oculaire observée dans le glaucome congénital (infantile).

dans CDGG1 et CDRB. Car, au cours des amyloïdoses systémiques, on a pu voir qu'un même déterminant génétique était capable d'entraîner à la fois des dépôts amyloïdes et non amyloïdes. La découverte de ce gène unique est intéressante à plus d'un titre: elle permet de mieux comprendre les dystrophies cornéennes, elle laisse présager son implication dans d'autres variétés cliniques telles que la CDL3, la dystrophie gélatineuse en goutte, ou la dégénérescence amyloïde polymorphe de la cornée. Enfin, la cornée étant un tissu particulièrement accessible, l'obtention d'un modèle animal offrirait un excellent moyen d'observer l'apparition et l'évolution des dépôts de substance amyloïde, qui s'accumule aussi dans des maladies systémiques suscitant actuellement de nombreuses recherches comme les maladies d'Alzheimer ou de Creutzfeldt-Jakob.

- [1. Munier FL, *et al. Nature Genet* 1997 ; 15: 247-51.]
 [2. Skonier J, *et al. DNA Cell Biol* 1994 ; 13: 571-84.]

■■■■ **Rachitisme vitamino-résistant : en attendant la protéine.** Depuis 1995, on connaît le gène impliqué dans le rachitisme vitamino-résistant ou hypophosphatémie liée à l'X (HYP), maladie atteignant surtout les garçons et se manifestant par une petite taille et des déformations osseuses analogues (mais infiniment plus sévères) à celles du rachitisme par carence en vitamine D (*m/s n° 1, vol. 12, p. 111*). Il fut isolé grâce au travail collaboratif de plusieurs équipes regroupées en un consortium [1] et son nom, PEX, tient au fait qu'il code pour une métallopeptidase impliquée dans le métabolisme des phosphates, qu'il a une analogie de structure avec les endopeptidases, et qu'il est porté par l'X. On ignore encore le mécanisme physiopathologique de cette maladie mais l'existence d'un homologue murin et les études de parabiose et de transplantation rénale croisée entre souris atteinte et souris saine ont objectivé la présence d'un facteur circulant extra-rénal [1]. De plus, chez la souris *Hyp*, on put constater que deux protéines de la matrice des ostéoblastes, l'ostéopontine et l'ostéocalcine, avaient des niveaux de synthèse plus élevés et de phosphorylation plus faibles que chez la souris normale [3]. Mais on aimerait en savoir plus car, chez les garçons atteints, les troubles de la minéralisation osseuse ne sont corrigés que partiellement par la vitamine D, même à doses élevées, et le retard de croissance subsiste. On connaît en outre certaines tumeurs provoquant un processus d'ostéomalacie avec les mêmes troubles biologiques, qui disparaissent après l'exérèse de la tumeur [4]. C'est pourquoi une étude exhaustive des mutations dans 99 familles vient d'être réalisée [5] afin de mieux comprendre les fonctions de cette protéine. Après amplification par PCR de l'ADN génomique, la détection de modifications par SSCP (analyse du polymorphisme simple brin) fut confirmée par séquençage. Les mutations, nombreuses et variées, réparties sur l'ensemble du gène, comportent des délétions (13 sur 43 lésions identifiées), des insertions (2 dans l'exon 9), six mutations sur sites d'épissage (donneurs et accepteurs) entraînant la perte des exons 5, 7, 11, 15, et 19, ainsi que des mutations non-sens (dans divers exons) et des mutations faux sens. Elles furent interprétées à l'aide de plusieurs logiciels afin d'obtenir le maximum de renseignements sur la structure déduite de la protéine PEX [6, 7]. Elles laissent prévoir des lésions dans le site de liaison du zinc qui devrait altérer l'interaction enzyme-substrat et la catalyse, des changements dans la structure secondaire et la flexibilité de la protéine. Enfin, les nombreuses mutations situées dans les régions homologues de celles nécessaires à l'activité protéasique de la néprilysine (prototype des métallopeptidases de la famille M13) (*m/s n° 8, vol. 8, p. 868*) font supposer que PEX agit aussi comme une protéase et pourrait intervenir comme facteur de signalisation dans le métabolisme de l'os. L'hypothèse selon laquelle la protéine PEX interviendrait sur la maturation post-traductionnelle d'une hormone encore inconnue, agissant, soit directement soit indirectement sur le transport des phosphates, le métabolisme de la vitamine D, et la minéralisation reste la plus probable. Elle ne pourra être confirmée que par l'isolement et l'étude des propriétés de la protéine PEX dont le rôle est peut-être plus complexe qu'une simple action enzymatique sur le facteur humoral supposé.

■■■■ **Translocations robertsoniennes: la méiose féminine et ses secrets.** Les mécanismes de survenue des translocations robertsoniennes (fusions entre deux chromosomes acrocentriques, c'est-à-dire dont le

[1. The HYP consortium. *Nature* 1995; 11: 130-6.]
 [2. Nesbitt T, *et al. J Clin Invest* 1992; 89: 1453-9.]
 [3. Rifas L, *et al. Calcif Tissue Int* 1994; 54: 505-10.]
 [4. Row PS, *et al. Hum Mol Genet* 1997; 6: 539-49.]
 [5. Rice P. *Programme Manual for the EGCG Package*. Hinxtion Hall, Cambridge UK, 1995.]
 [5. Deleague G. *Software for Protein Analysis : antheroplot V2.5e*. Microsoft Group. Vercors, Lyon, France.]

centromère est proche d'une des extrémités) ne sont pas encore parfaitement connus en dépit de la fréquence de ce type d'accident chromosomique ($3,9 \times 10^{-1}$ par gamète par génération). Mais ils ne sont pas univoques et peuvent être déduits de la recherche de l'origine parentale des chromosomes acrocentriques fusionnés. En combinant les techniques de FISH (*fluorescent in situ hybridation*) et de PCR dans des hybrides somatiques, il est possible, en effet, de savoir de quel(s) parent(s) proviennent les chromosomes impliqués dans la translocation. Il faut tout d'abord sélectionner les clones d'hybrides ayant conservé le chromosome réarrangé (avec ou sans les homologues normaux). Il faut ensuite vérifier l'intégrité des chromosomes transloqués et analyser les points de cassure (par FISH). Il faut enfin, à partir de l'ADN des hybrides et des parents, comparer les microsatellites du chromosome remanié à ceux des chromosomes parentaux. En cas de fusion entre deux homologues, l'un provient obligatoirement du père et l'autre de la mère, ce qui implique donc un accident post-zygotique (sauf dans des cas exceptionnels où une disomie monoparentale coïncide avec la perte du chromosome homologue dans le gamète de l'autre parent). En revanche, quand la translocation concerne des chromosomes hétérologues, tout particulièrement dans les cas de translocations rob (13q14q) et (14q21q), on constate que les deux chromosomes proviennent toujours du même parent, la mère, et que les cassures avant la fusion sont situées en des points spécifiques de la région proximale du bras court où se trouvent des séquences homologues. Or, on sait que, pendant toute la durée de la prophase I, les bras courts des acrocentriques hétérologues sont maintenus en étroite association durant la formation des nucléoles. On est donc amené à supposer que des événements à type de recombinaison homologue se produisent entre les acrocentriques

hétérologues au cours de la première division méiotique. Ce phénomène, spécifique de l'ovogenèse, expliquerait les nombreuses translocations et aneuploïdies d'origine maternelle (*m/s n° 3, vol. 12, p. 411*). Il serait bien utile d'en mieux connaître le mécanisme ainsi que les éventuels facteurs le favorisant.

[Page SL, Schaffer LG. *Nature Genet* 1997 ; 15 : 231-2.]

■■■■ **Migration neuronale et chromosome X.** Récemment, plusieurs gènes impliqués dans la migration des neurones humains vers le cortex cérébral ont été identifiés. Le gène *LISI*, localisé en 17p13, est responsable de la plupart des cas de lissencéphalie et est généralement délété dans le syndrome de Miller Dieker (*m/s n° 5, vol. 13, p. 707*). L'équivalent humain du gène *reeler* [1] a été localisé en 7q22, et le gène de l'astrotactine [2] en 1q25. Cependant, les anomalies de migration corticale ne se résument pas aux lissencéphalies et de nombreux autres gènes sont probablement encore à découvrir. Par exemple, les hétérotopies laminaires sous-corticales (SCLH), révélées par une épilepsie et un retard mental léger, constituent un groupe de dysgénésie corticale original caractérisé par une « bande » de cortex hétérotopique située dans la substance blanche sous le cortex dont la gyration est habituellement normale. Il y a 3 ans, une équipe française a observé dans plusieurs familles l'association d'hétérotopies sous-corticales chez les filles et d'une lissencéphalie typique chez les garçons [3] et émis l'hypothèse d'une hérédité liée à l'X de ce nouveau syndrome (X-SCLH/LIS) ; cette hypothèse était étayée par trois arguments : (1) le phénotype plus léger chez les filles (SCLH) que chez les garçons (lis-

sencéphalie) ; (2) la fréquence des cas isolés de SCLH chez les filles (51 cas) par rapport aux garçons (3 cas décrits) ; et, enfin, (3) l'observation d'une translocation 46,XX,t(X;2)(q22;25) retrouvée chez une fille atteinte de lissencéphalie [4], le phénotype sévère étant expliqué ici par l'inactivation sélective de l'X normal, comme c'est presque toujours le cas dans les translocations X-autosome. Une étude de liaisons génétiques réalisée sur trois familles *multiplex* de XSCLH/LIS [5], a permis d'exclure tout lien avec un autre type de dysgénésie corticale (les hétérotopies nodulaires périvericulaires) localisé en Xq28 [6], et a montré une liaison probable en Xq22.3 dans un intervalle de 9 cM. La liaison génétique à ce locus a récemment été confirmée par un groupe américain [7] qui a étudié le génotype d'autres familles et précisé le point de cassure de la translocation t(X; 2), réduisant la région critique à moins de 2 mégabases. Jusqu'à présent, les auteurs n'ont pas encore réussi à cloner ce gène *XLIS*, mais cela ne saurait tarder. N'en doutons pas, la connaissance du produit de ce gène, et sa comparaison avec la *reelin*, l'astrotactine et la sous-unité de la PAF-acétylhydrolase codée par le gène *LISI* nous éclaireront un peu plus sur l'histogénèse cérébrale. Il restera encore à expliquer les nombreux troubles de migration mineurs comme les dysplasies corticales localisées si fréquentes dans certaines épilepsies de l'enfant.

[1. Goffinet AM. *Med Sci* 1996 ; 12 : 631-5.]
 [2. Finck JM, *et al. Genomics* 1997 (sous presse).]
 [3. Pinard JM, *et al. J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1994 ; 57 : 914-20.]
 [4. Dobyns W, *et al. Neurology* 1992 ; 42 : 1375-88.]
 [5. Des Portes V, *et al. J Med Genet* 1997 ; 34 : 177-83.]
 [6. Eksioğlu Y, *et al. Neuron* 1996 ; 16 : 77-87.]
 [7. Ross EM, *et al. Hum Mol Genet* 1997 ; 6 : 555-62.]