Surdités non syndromiques : découverte retentissante du rôle de la connexine 26. Il existe, entre les cellules, des canaux jonctionnels leur permettant d'échanger directement des métabolites cytoplasmiques *(m/s n° 2, vol. 10, p. 215-6)*. Ces canaux transmembranaires sont formés par les connexines, grande famille de protéines intégrales de la membrane plasique [1], dont Jean-Claude Dreyfus avait souligné l'importance potentielle en pathologie humaine lorsque fut découvert le rôle de la connexine 32 (le chiffre se réfère au poids moléculaire) dans la maladie de Charcot-Marie liée à l'X *(m/s n° 2, vol. 10, p. 222)*. Étant donné leur dissémination dans de très nombreux tissus, on s'attendait à retrouver diverses connexines impliquées dans un large éventail de maladies. Cette attente est comblée car, après avoir découvert des mutations dans le gène de la connexine 43 à l'origine du syndrome d'Ivemark* *(m/s n° 5, vol. 11, p. 766)*, on vient de s'apercevoir que la connexine 26 était en cause dans une surdité génétique non syndromique [2]. L'affaire est d'importance car, de toutes les maladies génétiques, les surdités, surtout les surdités récessives sont, sans conteste, les plus mal connues. A l'encontre des surdités syndromiques où les regroupements de familles pour analyse de ségrégation sont fiables en raison de la présence des autres signes cliniques, il est difficile de trouver les locus, *a priori* très nombreux, des surdités isolées. Pourtant un locus en 13q12 avait retenu l'attention car il répondait à deux types de surdité non syndromique : l'une récessive (DNFB1) et l'autre dominante (DNFA3). C'est en étudiant une famille chez laquelle la surdité, dominante, était associée à une hyperkératose palmo-plantaire qu'un groupe anglais [2] découvrit : (1) que les deux maladies n'étaient pas liées ; (2) que le locus était bien en 13q12 pour la surdité ; (3) que le gène codant pour la connexine 26 était situé dans la région candidate ; et enfin (4) que les malades de la famille étaient porteurs d'une mutation dans ce gène. Cependant, il faut encore rester prudent en assignant au gène de Cx26 une responsabilité dans ces formes de surdités dominantes ; en effet, une équipe américaine vient de rapporter que l'audition de sujets portant la même mutation de Cx26 que celle décrite par Kelsell *et al.* [2] était strictement normale [3]. Une grande famille consanguine pakistanaise où la surdité récessive ségrégeait avec le locus en 13q12 (DNFB1) [4], ainsi que deux autres familles (aussi d'origine pakistanaise) furent étudiées et de nouvelles mutations furent observées. Elles entraînent toutes la formation d'un codon stop prématuré. Le rôle de Cx26 dans l'audition était d'autant plus probable que la connexine 26 est exprimée en grande quantité dans les cellules cochléaires chez l'homme ainsi que chez le rat [5]. Mais on fut néanmoins surpris de constater que sur 65 familles étudiées par l'équipe de Christine Petit, 39 avaient une mutation dans le gène *CX26*. Qui plus est, la mutation est identique dans environ 50 % des cas : perte d'une guanine dans une série de six, située au début du gène (30delG) [6]. Enfin, pour couronner le tout, il semble que la connexine soit impliquée non seulement dans les grandes familles rassemblées dans le bassin méditerranéen, mais aussi dans 70 % des surdités récessives non syndromiques des pays européens. Si ces observations se confirment, le diagnostic des surdités non syndromiques s'en trouvera énormément facilité. Il conviendra alors de mettre en place des structures de diagnostic moléculaire qui se trouveront vite confrontées au problème éthique du diagnostic prénatal des surdités congénitales.

[1. Meda P. *Med Sci* 1996 ; 12 : 909-20.]
[2. Kelsell DP, *et al. Nature* 1997 ; 387 : 80-3.]
[3. Scott DA, *et al. Nature* 1998 ; 391 : 32.]
[4. Brown KA, *et al. Hum Mol Genet* 1996 ; 5 : 169-73.]
[5. Kikuchu K, *et al. Anat Embryol* 1995 ; 191 : 108-18.]
[6. Denoyelle F, *et al. Hum Mol Genet* 1997 ; 6 : 2173-7.]

** Trouble de la latéralisation (évoquant la formation de deux hémicorps droits) avec situs inversus, cardiopathie et absence de rate, encore appelé hétérotaxie viscéro-atriale.*

Cardiomyopathies infantiles : regroupement des formes liées à l'X. Lorsque le gène codant pour les tafazzines fut isolé l'an passé, nous lui avions promis un bel avenir *(m/s n° 6-7 vol. 12 p. 835)*. Le gène *G4.5*, localisé en Xq28 avait été impliqué dans le syndrome de Barth, une cardiopathie du nourrisson s'accompagnant de nombreux autres signes (atteinte du muscle squelettique, petite taille, neutropénie, anomalies mitochondriales) permettant, par la clinique, de distinguer ce syndrome des autres cardiomyopathies infantiles : fibroélastose endocardique, cardiomyopathies avec troubles de la distribution des fibres myocardiques, dilatées et hypertrophiques, répertoriées dans le catalogue des maladies mendéliennes (OMIM) sous des rubriques distinctes. Deux études récentes, l'une européenne émanant de l'équipe ayant découvert les tafazzines [1], l'autre américaine (Salt Lake City, UT) [2], viennent de mettre à jour des mutations de *G4.5* dans les formes liées à l'X des différentes cardiomyopathies infantiles évoquées ci-dessus. On sait à présent que le gène *G4.5* est très conservé dans l'évolution puisque des séquences protéiques analogues sont retrouvées dans le génome de *Caenorhabditis elegans* et *Saccharomyces cerevisiae*. Mais on ne s'explique pas : (1) les importantes variations intrafamiliales, avec des sujets mourant en bas-âge et d'autres, porteurs de la même mutation, atteignant l'âge adulte sans atteinte cardiaque sévère ; (2) l'absence, dans les cardiopathies isolées, des autres signes présents dans le syndrome de Barth. On se

demande si les différentes tafazzines produites par épissage alternatif n'agiraient pas surtout pendant la vie fœtale et néonatale et si elles ne seraient pas ensuite relayées par d'autres facteurs. Mais tant que leur rôle restera inconnu, il ne sera pas possible d'établir des corrélations génotype-phénotype pour ces maladies graves nécessitant souvent, pour la survie des patients, une transplantation cardiaque.

[1. D'Adamo P, *et al. Am J Hum Genet* 1997 ; 61 : 862-7.]
[2. Bleyl SB, *et al. Am J Hum Genet* 1997 ; 61 : 868-72.].

Le CFTR sous la coupe de la syntaxine et de sa protéine de liaison ! Le canal chlorure CFTR joue un rôle important dans le transport électrolytique au travers des épithéliums mais les mécanismes moléculaires qui règlent sa fonction sont mal connus. Aussi, la découverte récente d'une interaction physique et fonctionnelle entre le canal CFTR, une protéine transmembranaire, la syntaxine 1A, et une protéine de liaison de la syntaxine soluble, Munc 18, constitue une avancée importante dans ce domaine [1]. La syntaxine 1A (une des isoformes de la syntaxine), était considérée jusque-là comme une protéine spécifiquement neuronale, impliquée dans l'arrimage des vésicules synaptiques à la membrane présynaptique au cours des processus d'exocytose [2]. Les arguments expérimentaux en faveur d'un modèle dans lequel le couple protéique syntaxine 1A-Munc18 participerait au contrôle de la fonction de CFTR, sont nombreux : (1) des cellules intestinales épithéliales de côlon en culture synthétisent la syntaxine 1A (localisée au pôle apical) et la protéine Munc18 ; (2) le canal CFTR d'un lysat de cellules épithéliales interagit spécifiquement avec la partie cytosolique de la syntaxine 1A, de façon saturable et réversible ; (3) dans des ovocytes de xénope, la syntaxine 1A recombinante inhibe spécifiquement les courants ioniques relayés par CFTR. Cet effet étant aboli par une endoprotéase qui clive le domaine cytosolique de la syntaxine 1A, la syntaxine 1A doit être nécessairement accrochée à la membrane pour exercer sa fonction. La co-expression de la protéine Munc18 recombinante ou l'injection du domaine soluble cytosolique de la syntaxine 1A inverse l'effet inhibiteur de la syntaxine 1A sur CFTR ; (4) dans des études de *patch-clamp* sur des cellules épithéliales de côlon, l'ajout de la région cytosolique de la syntaxine 1A suffit à provoquer une augmentation du courant CFTR, suggérant que la syntaxine 1A endogène atténue de façon « tonique » l'activité du canal chlorure. En outre, Munc18 modulerait la fonction de CFTR en contrôlant la disponibilité de la syntaxine 1A pour CFTR. En effet, Munc18 recombinant active les courants CFTR dans les cellules épithéliales, ce qui indique bien que cette protéine soluble de la cellule épithéliale est un facteur limitant pour l'activation de CFTR. La régulation fine du CFTR par le système syntaxine 1A-Munc18 a probablement une signification physiologique importante, ce qui laisse présager de nouvelles perspectives thérapeutiques pour le traitement de la mucoviscidose.

[1. Naren AP, *et al. Nature* 1997 ; 390 : 302-5.]
[2. Lotteau V. *Med Sci* 1993 ; 9 : 802-4.]

CNRS CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

ImMunoGeneTics DataBase

ImMunoGeneTics DataBase