

## L'ostéogénèse imparfaite : des mutations aux phénotypes

Christine Coppin  
Yves Eeckhout

L'ostéogénèse imparfaite (OI) regroupe un ensemble hétérogène de maladies congénitales, généralement dominantes, qui se manifestent par une fragilité des os et qui résultent de mutations des gènes codant pour les chaînes  $\alpha 1(I)$  ou  $\alpha 2(I)$  qui, associées en une triple hélice caractéristique, constituent le collagène I. Les mutations aboutissant à un défaut purement quantitatif entraînent des symptômes légers, alors que celles aboutissant à l'accumulation de chaînes mutées sont le plus souvent associées à des symptômes plus sévères. En effet, une seule chaîne mutée peut perturber la conformation de la triple hélice et ainsi les propriétés des fibrilles de collagène. La sévérité du phénotype dépend de la nature de l'acide aminé muté et de sa position ; ainsi les mutations carboxyterminales sont en général plus graves que les mutations aminotermiales car l'enroulement en triples hélices constitutives des fibrilles débute toujours du côté carboxyterminal. De plus, la structure de ces triples hélices étant  $(\alpha 1)_2\alpha 2$ , les mutations de la chaîne  $\alpha 1$  ont généralement des conséquences plus graves que celles de la chaîne  $\alpha 2$ .

**L'**ostéogénèse imparfaite (OI) est une des rares maladies congénitales dominantes à taux élevé de néomutations. Il s'agit d'un ensemble complexe et hétérogène de maladies génétiques qui affectent surtout les tissus minéralisés, c'est-à-dire les os et les dents. Son spectre clinique s'étend de la mort intra-utérine à un phénotype peu apparent, en passant par une ostéopénie, de multiples fractures et des malformations squelettiques. Connue encore sous le nom de maladie de Lobstein, de Porak et Durante (communément appelée maladie des os de verre car elle se caractérise princi-

palement par une fragilité osseuse), elle se manifeste aussi, mais dans une moindre mesure, dans les ligaments, les tendons, la sclérotique, la peau et l'oreille externe.

Sur la base de l'hétérogénéité des manifestations phénotypiques et du mode de transmission de la maladie, Sillence [1] proposa en 1981 une classification de l'OI en quatre phénotypes cliniques majeurs: le type II correspond aux formes létales (mort intra-utérine ou péri-natale); le type III comprend les formes viables les plus sévères (nombreuses fractures, importantes déformations du squelette et retard de croissance); les types I et IV correspondent aux

### ADRESSE

C. Coppin: *licenciée en sciences biologiques*.  
Y. Eeckhout: *professeur*. Groupe tissus conjonctifs, département de biochimie et de biologie cellulaire, faculté de médecine, université de Louvain, ICP, 75, avenue Hippocrate, 1200 Bruxelles, Belgique.

## RÉFÉRENCES

- Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: an expanding panorama of variants. *Clin Orthop* 1981; 159: 11-25.
- van der Rest M, Garrone R. Collagen family of proteins. *FASEB J* 1991; 5: 2814-23.
- van der Rest M. Biologie du collagène et maladies héréditaires de la matrice extracellulaire. *médecine/sciences* 1987; 3: 411-20.
- Vuorio E, de Crombrughe B. The family of collagen genes. *Annu Rev Biochem* 1990; 59: 837-72.
- Galéra P, Desbois C, Ducey P, Karsenty G. La régulation de l'expression des gènes du collagène de type I: implication pour l'étude de la sclérodermie. *médecine/sciences* 1994; 10: 1253-62.
- Kivirikko KI. Collagens and their abnormalities in a wide spectrum of diseases. *Ann Med* 1993; 25: 113-26.
- Cole WG. Collagen genes: mutations affecting collagen structure and expression. *Prog Nucleic Acids Res Mol Biol* 1994; 47: 29-80.
- Willing MC, Deschenes SP, Scott DA, Byers PH, Slayton RL, Pitts SH, Arikat H, Roberts EJ. Osteogenesis imperfecta type I: molecular heterogeneity for *COL1A1* null alleles of type I collagen. *Am J Hum Genet* 1994; 55: 638-47.
- Stacey A, Bateman J, Choi T, Mascara T, Cole W, Jaenisch R. Perinatal lethal osteogenesis imperfecta in transgenic mice bearing an engineered mutant *pro $\alpha$ 1(I)* collagen gene. *Nature* 1988; 332: 131-6.
- Lightfoot SJ, Holmes DF, Brass A, Grant ME, Byers PH, Kadler KE. Type I procollagens containing substitutions of aspartate, arginine, and cysteine for glycine in the *pro $\alpha$ 1(I)* chain are cleaved slowly by N-proteinase, but only the cysteine substitution introduces a kink in the molecule. *J Biol Chem* 1992; 267: 25521-8.

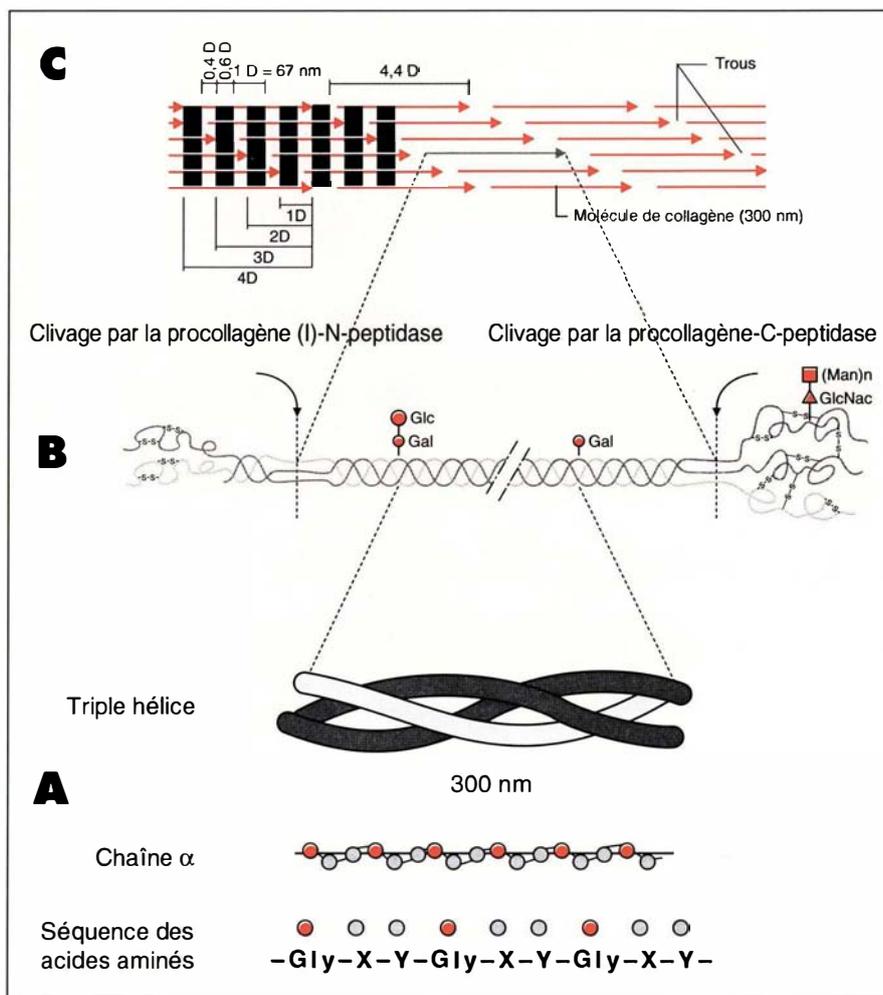


Figure 1. **Structure des collagènes fibrillaires: de l'acide aminé à la fibrille.** A. (D'après [25]). B. Représentation d'une molécule de procollagène constituée d'une triple hélice flanquée de deux domaines globulaires (N- et C-propeptides). Les flèches indiquent le site de clivage des peptidases qui convertissent le procollagène en collagène. (D'après [26]). C. Les molécules de collagène forment une structure fibrillaire organisée dans laquelle elles sont décalées les unes des autres d'une distance dite «D» donnant à la fibrille son aspect strié caractéristique. Glc : glucose ; Gal : galactose ; Man : mannose ; GlcNac : N-acétyl glucosamine (D'après [27]).

formes les moins graves. Les individus de type I possèdent des os cassants; durant l'enfance, les fractures sont plus nombreuses, mais leur fréquence diminue après la puberté. Les os des individus de type IV sont anormalement malléables; ils ont tendance à s'incurver sous l'effet du poids; la taille reste inférieure à la normale, mais les fractures sont moins fréquentes que dans le type I (le type IV est en somme la forme intermédiaire entre les types I et III). L'OI résulte d'anomalies congénitales du collagène I (*m/s n° 7, vol. 4,*

*p. 458*), protéine fibreuse qui représente un quart de la masse totale des protéines du corps humain. Plus de seize types de collagène ont déjà été identifiés, tous constitués de trois chaînes polypeptidiques (appelées chaînes  $\alpha$ ) et caractérisés par une conformation en triple hélice continue (collagènes fibrillaires) ou interrompue par des domaines non hélicoïdaux (collagènes non fibrillaires) [2]. Chacune des chaînes dites « $\alpha$ » de la triple hélice possède une structure primaire répétitive (Gly-X-Y) $n$

où X est souvent la proline et Y l'hydroxyproline (figure 1).

### Des gènes à la fibrille du collagène I

Le collagène I appartient à la famille des collagènes fibrillaires. Sa structure et le mécanisme de sa synthèse ont déjà été décrits [3]. Le rappel de quelques étapes de sa synthèse est nécessaire pour comprendre par quels mécanismes les mutations conduisent aux divers phénotypes d'OI.

Le collagène I est constitué de deux chaînes  $\alpha 1(I)$  et d'une chaîne  $\alpha 2(I)$  codées respectivement par les gènes *COL1A1* (38 kb, chromosome 17q21-22) et *COL1A2* (18 kb, chromosome 7q21-22) qui comprennent chacun une cinquantaine d'exons [4]. Outre un promoteur conventionnel en amont de la région codante, des séquences régulatrices ont été identifiées dans le premier intron [5].

Les chaînes pro $\alpha$  subissent diverses hydroxylations et glycosylations jusqu'au moment où deux chaînes pro $\alpha 1$  et une chaîne pro $\alpha 2$  s'enroulent en une triple hélice. Cet enroulement débute toujours à l'extrémité carboxy-terminale et se propage, telle une fermeture éclair, vers l'extrémité

amino-terminale. La présence répétée des résidus glycine joue un rôle critique dans ce processus: en raison de leur petite taille ils sont les seuls à pouvoir occuper le centre de la triple hélice. Les molécules de procollagène sont sécrétées par exocytose hormis celles qui sont dégradées.

Dans le milieu extracellulaire, des peptidases amputent le procollagène de ses propeptides, produisant ainsi des molécules de collagène qui s'assemblent spontanément en fibrilles en respectant un décalage caractéristique (figure 1) et laissant des «trous» de dimension précise dans lesquels se logeront les cristaux d'hydroxyapatite lors de la minéralisation de l'os (figure 2).

### Le collagène, une cible privilégiée de mutations dominantes?

Dans 90 % des cas d'OI analysés, des mutations ont été identifiées dans les gènes *COL1A1* ou *COL1A2*. La plupart de ces mutations sont dominantes et présentes dans les quatre types d'OI. Quelques mutations récessives ont été observées chez des individus OI de type II ou III, qui étaient tous issus de parents consanguins.

Les mutations du collagène I peuvent s'exprimer lors des nombreuses étapes de la biosynthèse de cette protéine dont les contraintes structurales rigoureuses réduisent la probabilité de mutations silencieuses: plus de cinquante exons doivent être épissés correctement, une glycine doit se trouver tous les trois acides aminés dans la triple hélice, le propeptide carboxy-terminal doit être intact pour permettre l'assemblage des chaînes en molécules de collagène et celles-ci doivent pouvoir s'assembler correctement en fibrilles dont l'organisation détermine les propriétés biomécaniques de la matrice extracellulaire.

### Différentes mutations, différents phénotypes

Plus de cent mutations ont déjà été identifiées dans les gènes de collagène I [6]. Dix pour cent produisent le syndrome d'Ehlers Danlos (VII) par l'altération du site de clivage de la procollagène(I) N-peptidase. La pré-

sence de molécules qui ont gardé leur aminopropeptide confère à la personne atteinte une hyperlaxité ligamentaire [7]. Les autres mutations produisent l'ostéogenèse imparfaite et peuvent être classées en deux grands groupes selon que leur incidence est quantitative ou qualitative.

Dans le premier groupe d'anomalies, les molécules formant les fibrilles sont toutes normales mais leur effectif est réduit. Ces mutations se retrouvent dans les formes légères (type I) [8] ou intermédiaire (type IV) de l'OI. La diminution de la quantité de collagène résulte de l'apparition d'un allèle non fonctionnel (*null allele*): mutation dans le promoteur, altération de l'épissage ou du transport des pré-ARNm, assemblage de la chaîne mutée en triple hélice rendu impossible par une mutation dans le propeptide C-terminal ou par l'apparition d'un codon stop, déstabilisation de la triple hélice qui entraîne sa dégradation intracellulaire. Prockop désigne ce phénomène sous le nom de «suicide du collagène» car toute molécule en formation qui intègre une chaîne mutée entraîne sa propre dégradation.

Le deuxième groupe d'anomalies rassemble les mutations qui altèrent la qualité des fibrilles de collagène I car elles n'empêchent pas totalement la sécrétion des molécules mutées et leur dépôt dans la matrice extracellulaire. Ces mutations ne déstabilisent pas aussi fortement la triple hélice qui peut ainsi échapper à la dégradation mais qui présente des anomalies de structure se traduisant dans certains cas par une forme coudée et des fibrilles désorganisées (*branched fibrils*) (figure 3). Cette désorganisation fibrillaire s'observe dans les formes sévères et létales, la gravité étant fonction de la nature et de la localisation de l'anomalie (*voir plus loin*).

Notons que la distinction entre les mutations de type quantitatif et celles de type qualitatif n'est pas absolue et qu'elle appelle les remarques suivantes. (1) Une mutation qualitative réduit généralement aussi la quantité de collagène déposé dans la matrice extracellulaire. Il est probable que cette réduction s'ajoute à l'effet qualitatif de la mutation et contribue ainsi à la variation phénotypique. (2) Certaines mutations qualitatives peuvent se retrouver dans les formes

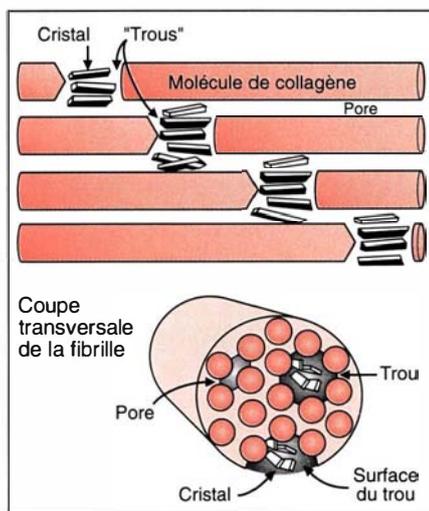


Figure 2. Représentation schématique de la minéralisation d'une fibrille de collagène dans l'os. Les cristaux d'hydroxyapatite se déposent dans les «trous» laissés par les molécules de collagène d'un même alignement. (D'après [28].)

## RÉFÉRENCES

11. Kuivaniemi H, Sabol C, Tromp G, Sipola-Thiele M, Prockop DJ. A 19-base pair deletion in the pro- $\alpha 2(I)$  gene of type I procollagen that causes in-frame RNA splicing from exon 10 to exon 12 in a proband with atypical osteogenesis imperfecta and in his asymptomatic mother. *J Biol Chem* 1988 ; 263 : 11407-13.
12. Byers PH, Wallis GA, Willing MC. Osteogenesis imperfecta: translation of mutation to phenotype. *J Med Genet* 1991 ; 28 : 433-42.
13. Muriel MP, Bonaventure J, Stanescu R, Maroteaux P, Guénet JL, Stanescu V. Morphological and biochemical studies of a mouse mutant (*fro/fro*) with bone fragility. *Bone* 1991 ; 12 : 241-8.
14. Bonadio J, Saunders TL, Tsai E, Goldstein SA, Morris-Wiman J, Brinkley L, Dolan DF, Altschuler RA, Hawkins JE Jr, Bateman JF, Mascara T, Jaenisch R. Transgenic mouse model of the mild dominant form of osteogenesis imperfecta. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 7145-9.
15. Veis A. Bones and teeth. In: Piez KA, Reddi AH, eds. *Extracellular matrix biochemistry*. New York : Elsevier, 1984 : 329-74.
16. Kratochwil K, Ghaffari-Tabrizi N, Holzinger I, Harbers K. Restricted expression of Mov 13 mutant  $\alpha 1(I)$  collagen gene in osteoblasts and its consequences for bone development. *Dev Dyn* 1993 ; 198 : 273-83.
17. Marini JC, Lewis MB, Wang Q, Chen KJ, Orrison BM. Serine for glycine substitutions in type I collagen in two cases of type IV osteogenesis imperfecta (OI). Additional evidence for a regional model of OI pathophysiology. *J Biol Chem* 1993 ; 268 : 2667-73.
18. Cohen-Solal L, Bonaventure J, Maroteaux P. Dominant mutations in familial lethal and severe osteogenesis imperfecta. *Hum Genet* 1991 ; 87 : 297-301.
19. Cohn DH, Starman BJ, Blumberg B, Byers PH. Recurrence of lethal osteogenesis imperfecta due to parental mosaicism for a dominant mutation in a human type I collagen gene (*COL1A1*). *Am J Hum Genet* 1990 ; 46 : 591-601.
20. Byers PH, Tsipouras P, Bonadio JF, Starman BJ, Schwartz RC. Perinatal lethal osteogenesis imperfecta (OI) type II: a biochemically heterogeneous disorder usually due to new mutations in the genes for type I collagen. *Am J Hum Genet* 1988 ; 42 : 237-48

légères. De même, les mutations quantitatives peuvent avoir des conséquences phénotypiques sévères, généralement létales, si elles produisent une réduction de la quantité de collagène de 75 %. Ce pourcentage est atteint quand une mutation dans la chaîne  $\alpha 1$  déstabilise la triple hélice entraînant le suicide de la molécule. Dans ce cas, en effet, 50 % des molécules incorporent une chaîne  $\alpha 1$  mutée et 25 % en incorporent deux. Ces pourcentages peuvent être sous-estimés dans la mesure où la présence de molécules de procollagène muté favorise la dégradation de molécules normales et en réduit ainsi davantage la sécrétion [9]. (3) Les mutations du gène *COL1A2*, qui diminuent la synthèse de la chaîne  $\alpha 2$  ou qui empêchent son association avec les chaînes  $\alpha 1$ , altèrent également la qualité fibrillaire car elles élèvent la proportion de collagène sécrété sous forme de trimères d' $\alpha 1$ . L'homozygote pour ce type de mutation est atteint de la forme sévère de l'OI (OI type III). Notons que l'absence de chaîne  $\alpha 2$ , contrairement à celle de la chaîne  $\alpha 1$ , n'est pas létale, probablement parce que le trimère ( $\alpha 1(I)$ ) $_3$  peut former une hélice stable et compenser ainsi l'absence de chaîne  $\alpha 2$ . L'analyse des mutations responsables de l'OI montre qu'il s'agit principale-

ment de mutations ponctuelles dont la conséquence la plus fréquente est la substitution d'un acide aminé par un autre. Les plus intéressantes sont les substitutions de résidus glycine dans le domaine en triple hélice de la chaîne  $\alpha 1$ . En effet, dans cette chaîne, une corrélation a été observée entre la position de ces mutations et le phénotype qui en résulte (figure 4A). Ainsi, les substitutions proches de l'extrémité carboxy-terminale sont létales, alors que d'autres, proches de l'extrémité amino-terminale, produisent un phénotype léger. Cela résulte de l'enroulement des chaînes de l'extrémité carboxy-terminale vers l'extrémité amino-terminale qui se trouve retardé par la présence d'une mutation. Ce retard entraîne des glycosylations et hydroxylations supplémentaires amino-terminales à la mutation. Les surmodifications, d'autant plus importantes que la mutation se trouve à l'extrémité carboxy-terminale de la molécule, altéreraient les interactions entre les constituants de la matrice extracellulaire et le collagène. Les nombreuses exceptions à cette relation génotype-phénotype suggèrent toutefois l'existence, dans la triple hélice, de régions dont la stabilité ou le rôle fonctionnel sont différents. Une mutation affectant une région fonctionnelle importante ou de grande

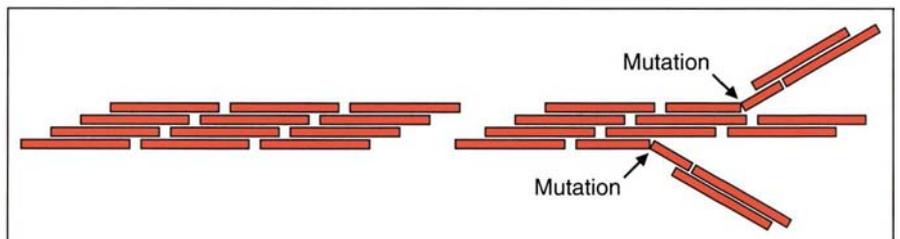
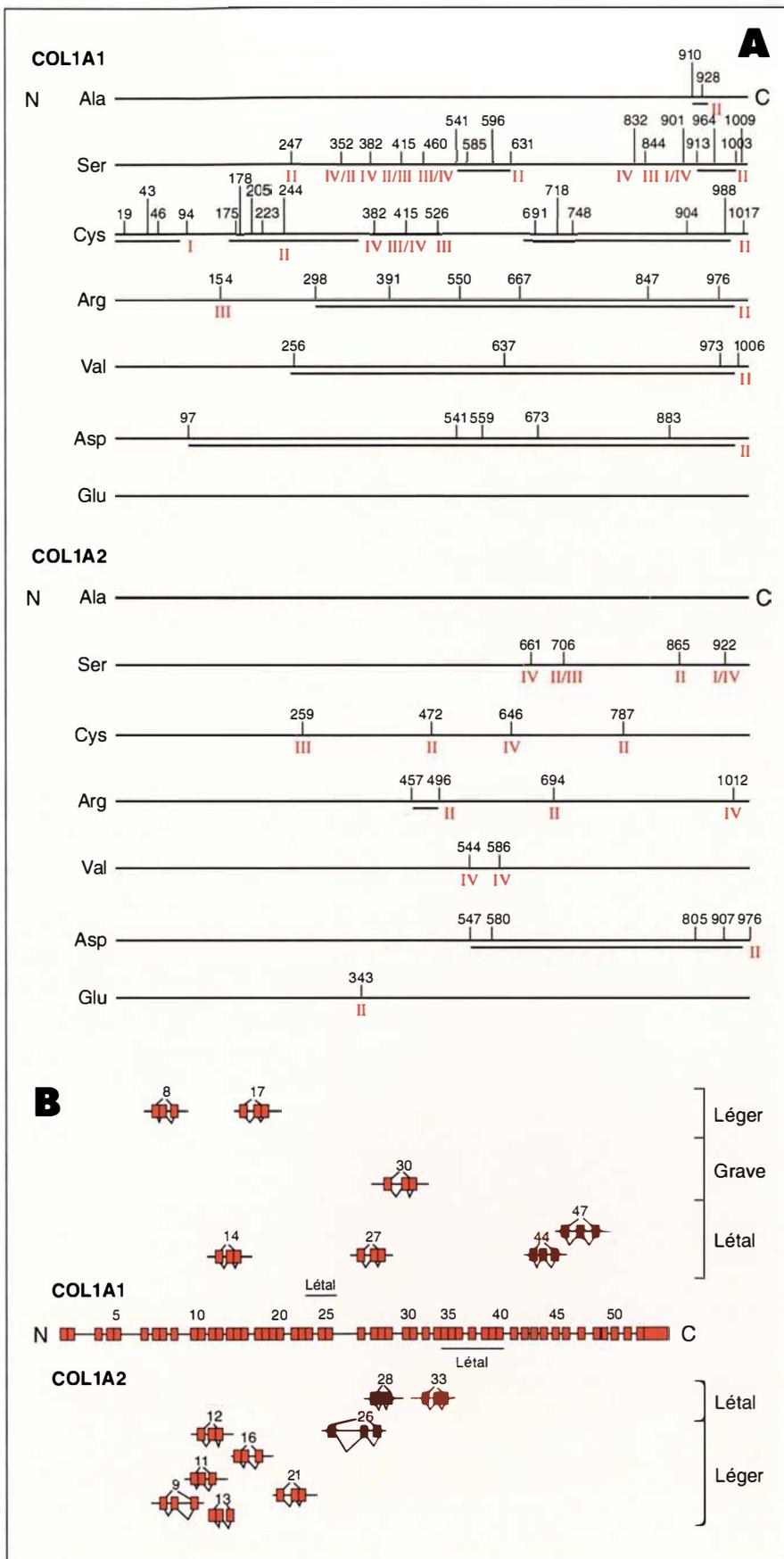


Figure 3. **Incidence de mutations sur la structure des fibrilles de collagène.** La situation normale est illustrée à gauche. À droite, une mutation produit un coude dans la triple hélice, ce qui désorganise la structure de la fibrille. (D'après [29]).

Figure 4. **Effets de la position des mutations des gènes *COL1A1* et *COL1A2* dans le domaine en triple hélice.** A. Substitutions de glycine. Les nombres indiquent la position des résidus glycine dans le domaine en triple hélice de la chaîne et la nature du résidu substituant est indiquée à la gauche de chaque ligne. La première glycine de la triple hélice occupe la position 1. Le phénotype OI (I, II, III ou IV) est indiqué sous chaque ligne. (Mise à jour d'après [30]). B. Intronsisations d'exons. Les numéros identifient les exons. Les phénotypes produits sont indiqués à la droite du schéma. (D'après [30]).



stabilité peut produire un phénotype létal bien que située à l'extrémité amino-terminale de la triple hélice. Par ailleurs, la nature de l'acide aminé substituant peut être déterminante, comme dans le cas de l'aspartate qui produit un phénotype létal quelle que soit la position de la mutation. En fait, l'effet de position de la mutation se vérifie le mieux quand l'acide aminé substituant est une cystéine. Or ce type de substitution peut produire un coude dans la triple hélice [10]. Dans ce cas, il semble que le phénotype observé résulte en partie d'une désorganisation fibrillaire.

Étant donné le rôle crucial des résidus glycine dans la formation de la triple hélice, il n'est pas surprenant de constater que les substitutions de glycine sont les causes les plus fréquentes d'OI. A l'heure actuelle, aucune substitution d'un acide aminé autre que la glycine à l'intérieur de la triple hélice n'est connue pour produire un phénotype OI. Le phénotype OI peut aussi résulter de mutations qui provoquent une intronisation d'exon. Il s'agit de mutations ponctuelles qui modifient des sites d'épissage (donneurs ou receveurs) ou de délétions partielles d'un site d'épissage [11]. On observe dans ce cas la même relation entre la position de l'exon intronisé et le phénotype (figure 4B).

D'autres types de mutations, moins fréquentes, peuvent causer l'OI. C'est le cas des mutations qui décalent le cadre de lecture (mutations *frame-shift*) par suite de délétions ou d'insertions différentes de trois ou de multiples de trois bases [12], ou très rarement des réarrangements toujours létaux de plusieurs exons.

Quelques phénotypes OI ont été observés dans des lignées de souris mutées (*m/s* n° 7, vol. 4, p. 458). Certaines mutations sont apparues spontanément chez des souris d'élevage. C'est le cas de *fro/fro* qui ne manifeste aucune altération qualitative ou quantitative du collagène I mais chez qui l'on trouve une composition différente en protéines non collagéniques de l'os [13], ou encore de *oim/oim* qui possède une chaîne *pro $\alpha$ 2* mutée ou enfin la célèbre lignée *Mov13*, obtenue après exposition d'embryons de souris à un rétrovirus qui a inactivé un des deux allèles *COL1A1* en s'intégrant par

hasard dans le premier intron où se trouvent des séquences promotrices [14].

### **Le squelette, site privilégié d'expression des mutations du collagène I**

L'OI se manifeste principalement, mais à des degrés divers, par une fragilité osseuse, des déformations squelettiques et généralement aussi par une dentinogenèse imparfaite. Diverses anomalies ont été observées dans les os des individus atteints d'OI, notamment leur caractère immature (abondance d'os tissé et de collagène III, déficit d'os trabéculaire), la petite taille des cristaux, une architecture anormale des fibres de collagène, une masse osseuse inférieure. L'épaisseur insuffisante du cortex des os longs serait la cause principale de leur fragilité. Des anomalies dentaires (dentinogenèse imparfaite) sont fréquemment, mais pas toujours, associées à l'OI. Le fait que certaines mutations du collagène affectent l'ostéogénèse et pas la dentinogenèse s'expliquerait par la présence de trimères d' $\alpha 1(I)$  dans la dentine qui pallierait les mutations de la chaîne  $\alpha 2(I)$ . La prépondérance des effets des mutations du collagène I sur les tissus minéralisés n'est pas encore expliquée mais plusieurs observations permettent de proposer deux hypothèses.

La première relève de la prépondérance du collagène I, son rôle dans la minéralisation et les propriétés spécifiques des tissus calcifiés. Ce type de collagène représente 90 % de la masse protéique totale de la matrice extracellulaire minéralisée des os et des dents. Cette matrice est formée également de diverses protéines non collagéniques et de cristaux d'hydroxyapatite. Ceux-ci se forment par des mécanismes mal compris en étroite association avec les fibrilles de collagène I (figure 2) et confèrent aux tissus minéralisés leur résistance mécanique caractéristique.

La seconde hypothèse relève de l'observation que les odontoblastes sont avec les ostéoblastes les seules cellules qui ne synthétisent pas de collagène III en association avec le type I [15]. La production de collagène III par les fibroblastes ainsi que

des fibres élastiques et microfibrilles qui leur sont en partie associées compenserait la sécrétion insuffisante de collagène I dans les tissus non minéralisés mais pas dans les os et les dents. Par ailleurs, des études récentes de la souris *Mov13* [16] montrent que la transcription du gène *COL1A1* est contrôlée différemment dans les fibroblastes, les ostéoblastes et les odontoblastes.

Le problème est compliqué par les facteurs épigénétiques qui interviennent dans la constitution du phénotype OI, en particulier les fractures osseuses pré- et/ou postnatales et l'importance de la mobilisation de l'individu qui constitue actuellement la meilleure thérapie. La découverte que deux personnes portant une même mutation présentent des phénotypes distincts [17] confirme que le contexte génétique et épigénétique contribue à la variabilité de l'expression de la maladie.

### **Mosaïcisme et récurrence dans l'OI**

Des études récentes démontrent que la récurrence des formes graves ou létales de l'OI dans une même famille peut résulter non pas du caractère récessif de la mutation, mais d'une mutation dominante *de novo* touchant une partie des cellules germinales (mosaïcisme germlinal) d'un des parents [18]. Cohn *et al.* ont rapporté le cas d'un père asymptomatique dont un spermatozoïde sur huit portait la mutation [19]. Ainsi, des individus phénotypiquement normaux peuvent transmettre plusieurs gamètes porteurs d'une mutation dominante. Byers *et al.* ont déduit de leurs observations que 7 % des cas létaux d'OI sont issus de parents atteints de mosaïcisme germlinal [20]. Dans ces cas, la probabilité de récurrence de la maladie dans une famille donnée peut être plus ou moins élevée suivant le nombre de gamètes mutés, alors qu'elle était encore considérée comme nulle il y a quelques années.

L'association d'un mosaïcisme somatique au mosaïcisme germlinal [21] est une découverte encore plus surprenante. Dans ce cas, un enfant peut présenter un phénotype OI grave ou létaux alors qu'un seul de ses

## RÉFÉRENCES

21. Constantinou DC, Pack M, Young SB, Prockop DJ. Phenotypic heterogeneity in osteogenesis imperfecta: the mildly affected mother of a proband with a lethal variant has the same mutation substituting cysteine for  $\alpha 1$ -glycine 904 in a type I procollagen gene (*COL1A1*). *Am J Hum Genet* 1990; 47: 670-9.
22. Mackay K, Byers PH, Dalglish R. An RT-PCR-SSCP screening strategy for detection of mutations in the gene encoding the  $\alpha 1$  chain of type I collagen: application to four patients with osteogenesis imperfecta. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 1155-60.
23. Bonadio J, Jepsen KJ, Mansoura MK, Jaenisch R, Kuhn JL, Goldstein SA. A murine skeletal adaptation that significantly increases cortical bone mechanical properties. Implications for human skeletal fragility. *J Clin Invest* 1993; 92: 1697-705.
24. Khillan JS, Li SW, Prockop DJ. Partial rescue of a lethal phenotype of fragile bones in transgenic mice with a chimeric antisense gene directed against a mutated collagen gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 6298-302.
25. Eyre D. Collagen: molecular diversity in the body's protein scaffold. *Science* 1980; 207:1315-22.
26. Prockop DJ, Kivirikko KI, Tuderman L, Guzman NA. The biosynthesis of collagen and its disorders. *N Engl J Med* 1979; 301: 13-23.
27. Trelstad RL. Le collagène. *La Recherche* 1961; 12: 312-21.
28. Glimcher MJ. On the form and function of bone: from molecules to organs. In: Veis A, ed. *The chemistry and biology of mineralised connective tissues*. New York: Elsevier North Holland, 1981: 617-73.
29. Prockop DJ. Mutations in collagen genes as a cause of connective-tissue diseases. *N Engl J Med* 1992; 326: 540-6.
30. Byers PH, Steiner RD. Osteogenesis imperfecta. *Annu Rev Med* 1992; 43: 269-82.

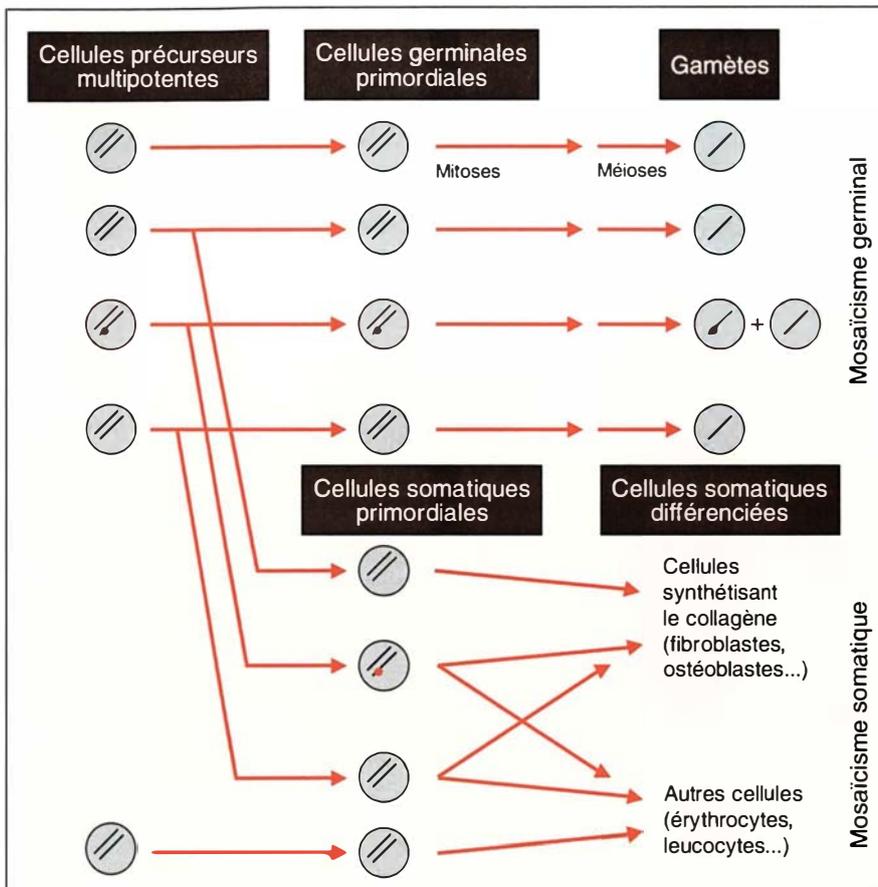


Figure 5. **Ségrégation des lignées germinales et somatiques.** On ne sait pas actuellement quand et comment ces lignées se différencient chez l'homme. Chez la souris, les cellules embryonnaires sont pluripotentes au stade 16 ou 32 cellules, apparemment pas au-delà. Une mutation (\*) survenant dans une cellule (une parmi les 16 ou 32 cellules pluripotentes) commune aux lignées somatiques et germinales se retrouve donc dans une partie des cellules germinales et une partie des cellules somatiques.

parents est atteint d'une forme légère. Le fait qu'une même mutation puisse affecter une partie des cellules germinales et une partie des cellules somatiques indique qu'au moins une des cellules germinales primordiales provient d'une cellule pluripotente dont sont aussi issues certaines cellules somatiques (figure 5) et que, dès lors, les cellules germinales ne constituent pas une lignée monoclonale.

## Perspectives

Au vu des découvertes majeures résumées ci-dessus, il est vraisemblable que l'étude des mutations et des phénotypes OI contribuera à la compréhension de domaines aussi variés que la biochimie du collagène I et son rôle dans l'ostéogenèse, la transmis-

sion et l'expression de l'OI. Le développement de méthodes plus rapides et sensibles de détection de ces mutations [22] ouvrirait des perspectives importantes tant pour la recherche fondamentale que pour le diagnostic. De plus, l'introduction chez la souris de mutations analogues à celles rencontrées chez l'homme permettrait d'étudier plus en détail leur incidence sur le phénotype et de déterminer la fonction des différentes régions de la molécule de collagène. Des modèles animaux de l'OI rendraient possible la mise au point d'une thérapeutique comme la stimulation des cellules responsables de la croissance du diamètre de l'os [23], l'inhibition de la dégradation osseuse et la thérapie génique [24].

Enfin, des études plus poussées de la

fréquence du mosaïcisme germinale chez un des parents auront un impact certain sur le développement de méthodes de diagnostic et sur les conseils génétiques à apporter aux parents d'un enfant atteint d'OI ■

## Remerciements

Les auteurs remercient les professeurs A. DePaepe (Gand), P. Maroteaux (Paris), M. van der Rest (Lyon) et F. van Hoof (Louvain-en-Woluwe) pour leurs conseils et leur lecture critique du manuscrit ainsi que M. Y. Marchand pour sa participation à la recherche bibliographique.

## Summary

### *Osteogenesis imperfecta*: mutations and phenotypes

*Osteogenesis imperfecta* (OI) is a heterogeneous group of inherited, mostly dominant, disorders characterized by skeletal brittleness. OI generally results from mutations in the genes that encode the  $\alpha 1(I)$  and  $\alpha 2(I)$  chains; these chains, associated in a triple helix constitute type I collagen. Mutations leading to a purely quantitative defect result in discrete symptoms, compared to those resulting from mutations accompanied by an accumulation of mutated chains. These mutated subunits disturb the conformation of the triple helix and thus the functional properties of collagen fibrils, even in heterozygous patients. The severity of the phenotype depends on the nature of the mutated amino acid and on its position in the protein; carboxyterminal mutations are usually more severe than aminoterminal mutations, due to the fact that the folding of the constitutive triple helix always starts from the carboxyterminal end of the chains. Moreover, triple helix being composed of two  $\alpha 1$  chains and one  $\alpha 2$  chain, mutations in  $\alpha 1$  chains are generally more deleterious than those occurring in  $\alpha 2$  chains.

## TIRÉS À PART

Y. Eeckhout.