

phage colony-stimulating factor), entraîne un défaut de prolifération du précurseur myéloïde et l'ostéopétrose [1, 6]. A l'étape suivante, la mutation *c-fos*^{-/-} entraînerait un défaut de la différenciation ostéoclastique d'un précurseur bipotentiel pour les macrophages et les ostéoclastes avec excès des premiers [7, 8]. La mutation *c-src*^{-/-}, également décrite, semble s'opposer à la fonction de résorption de l'ostéoclaste à maturité et au remodelage de l'os (*m/s* n° 5, vol. 7, p. 509) [9]. Des observations cliniques, enfin, suggèrent qu'un dysfonctionnement des ostéoclastes, sans aucune de ces mutations, peut s'expliquer par des mutations de l'anhydrase carbonique II ou de la pompe à protons H⁺-ATPase [1, 10]. Dans cette hiérarchie

de causes, la mutation *PU.1*^{-/-}, au cours de laquelle manquent totalement ostéoclastes et macrophages, est la première dans l'ordre du développement actuellement connue.

D.L.

1. Vernejoul M, Marie P. Cellules osseuses et remodelage osseux. *Med Sci* 1993; 9: 1192-203.
2. Klemsz MJ, McKercher SR, Celada A, Van Bevern C, Maki RA. The macrophage and B-cell specific transcription factor PU.1 is related to the *ets* oncogene. *Cell* 1990; 61: 113-24.
3. McKercher SR, Torbett BE, Anderson KL, Henkel GW, Vestal DJ, Baribault H, Klemsz M, Feeney AJ, Wu GE, Paige CJ, Maki RA. Targeted disruption of the *PU.1* gene results in multiple hematopoietic abnormalities. *EMBO J* 1996; 15: 5647-58.
4. Rosmarin AG, Caprio D, Levy R, Simkevich C. CD18 (β₂ leukocyte integrin) promoter requires PU.1 transcription factor for myeloid activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 801-5.

5. Tondravi MM, McKercher SR, Anderson K, Erdmann JM, Quiroz M, Maki R, Teitelbaum SL. Osteopetrosis in mice lacking haematopoietic transcription factor PU.1. *Nature* 1997; 386: 81-4.
6. Yoshida H, Hayashi SI, Kunisada T, Ogawa M, Nishikawa S, Okamura H, Sudo T, Shultz LD, Nishikawa SI. The murine mutation osteopetrosis is in the coding region of the macrophage colony stimulating factor gene. *Nature* 1990; 345: 442-4.
7. Saint-Arnaud R. Fonction osseuse: *fos* et les autres. *Med Sci* 1993; 9: 1243-6.
8. Grigoriadis AE, Wang ZQ, Cecchini MG, Hofstetter W, Felix R, Fleisch HA, Wagner EF. *c-Fos*: a key regulator of osteoclast-macrophage lineage determination and bone remodeling. *Science* 1994; 286: 443-8.
9. Soriano P, Montgomery C, Geske R, Bradley A. Targeted disruption of the *c-src* proto-oncogene leads to osteopetrosis in mice. *Cell* 1991; 64: 693-702.
10. Yamamoto T, Kurihara N, Yamaoka K, Ozono K, Okada M, Yamamoto K, Matsumoto S, Mishigami T, Ono J, Okada S. Bone marrow-derived osteoclast-like cells from a patient with craniometaphyseal dysplasia lack expression of osteoclast-reactive vacuolar proton pump. *J Clin Invest* 1993; 91: 362-7.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **La main, le cœur, et... l'utérus.** Avec la découverte de l'implication du gène *TBX5*, un gène à boîte T, dans le syndrome de Holt-Oram, on pouvait supposer que les anomalies préaxiales de la main, celles qui entraînent des anomalies des pouces, avaient trouvé leur cause (*m/s* n° 4, vol. 13, p. 576). Il n'en est rien. Les indispensables gènes *HOX* ont, une fois de plus, aussi leur mot à dire [1]. Si le gène *HOXD13* est impliqué dans la polysyndactylie [2], son proche parent, le gène *HOXA13* intervient dans le développement des pouces et des orteils. Une mutation vient en effet d'être trouvée dans une maladie autosomique dominante, le syndrome HFG (pour *hand-foot-genital*) [3]. Dans cette maladie, décrite dans quelques familles seulement, se trouvent associées des anomalies des extrémités (pouces et orteils hypoplasiques par raccourcissement des premiers métacarpiens et des premiers métatarsiens ainsi que des phalanges distales) et une malformation utérine: utérus bicorne (partiellement cloisonné) ou didelphe (cloisonnement complet pouvant s'étendre au vagin) par défaut d'accrolement des canaux de

Müller. L'approche par gène candidat était élémentaire, la même équipe ayant récemment isolé le gène murin *Hoxa13* dans une mutation semi-dominante de la souris, l'hypodactylie (Hp) où les anomalies des extrémités ressemblent beaucoup à celles du syndrome HFG [4]. Mais la mutation Hd du gène murin (qui supprime pourtant la production de la protéine), laisse intact l'utérus de la souris. Sans doute chez ce rongeur, comme chez beaucoup d'autres mammifères, les cornes utérines étant très vastes pour permettre la gestation de multiples embryons, la partie de l'utérus dérivée de l'extrémité des canaux de Müller est-elle nettement

plus limitée et donc moins exposée à ce type de malformation. Cette phase ultime du développement des extrémités – et de l'utérus humain (et peut-être des primates ?) –, sous la dépendance du gène *HOXA13*, est-elle, comme celles qui précèdent dans cette harmonieuse succession de gènes *HOX* au cours du développement embryonnaire, sous le contrôle du gène *Sonic Hedgehog*? Nous ne le savons pas encore, mais on aurait tort de négliger cet éponyme d'un personnage de jeu vidéo dont les lecteurs de *médecine/sciences* ne pratiquant pas ce genre de sport aimeraient bien, un jour, voir la figure dans ce journal. Eh bien, la voilà.



- [1. Jacob F. *Med Sci* 1994; 10: 145-8.]
- [2. Muragaki Y, et al. *Science* 1996; 272: 548-51.]
- [3. Mortlock DP, Innis JW. *Nature Genet* 1997; 15: 179-80.]
- [4. Mortlock DP, et al. *Nature Genet* 1996; 13: 284-9.]
- [5. Scott MP. *Nature Genet* 1997; 15: 117-8.]

■■■■ **Collagène XVII et épidermolyse bulleuse.** L'étude moléculaire des gènes responsables des innombrables formes d'épidermolyses bulleuses, génodermatoses souvent gravissimes, ont permis de connaître l'ensemble des éléments conférant à la peau sa résistance mécanique en maintenant la stabilité de la jonction dermo-épidermique [1, 2]. Parmi ceux-ci, les hémidesmosomes ont une importance considérable puisqu'ils maintiennent la cohésion entre les kératinocytes de l'assise basale épidermique et le derme sous-jacent [3]. La plaque dense interne des hémidesmosomes est constituée de deux protéines : l'une de 230 kDa, le BPAG1, un antigène de la pemphigoïde bulleuse (maladie cutanée auto-immune), et la plectine, protéine synthétisée non seulement dans la peau mais aussi dans de nombreux tissus, le muscle en particulier. Les composants transmembranaires des hémidesmosomes sont aussi au nombre de deux : BPAG2, autre antigène de la pemphigoïde bulleuse, de 180 kDa, et une sous-unité de l'intégrine, $\alpha 6\beta 4$, spécifique des cellules épidermiques. Les ADNc des gènes humains et murins codant pour BPAG2 étant isolés, il apparut que

le polypeptide formait un homotrimer ayant une structure en triple hélice caractéristique des collagènes [2]. BPAG2 a donc été rebaptisé collagène de type XVII. Le gène humain *COL17A1*, localisé en 10q24.3 vient d'être entièrement cloné et séquencé [4]. Il mesure environ 52 kb et contient 56 exons. La séquence polypeptidique déduite se divise en trois domaines : un domaine intramembranaire globulaire à la partie amino-terminale (codée par les exons 2 à 17), un domaine transmembranaire (qui serait codé par la partie 3' de l'exon 17, et un domaine extracellulaire (exons 18 à 56) contenant une alternance de segments collagéniques et de segments non collagéniques. *COL17A1* est impliqué dans l'épidermolyse bulleuse jonctionnelle « non Herlitz », GABEB (pour *generalized, atrophic, benign epidermolysis bullosa*) récessive autosomique, caractérisée par des lésions cutanées survenant sur tout le corps durant toute la vie, avec des dystrophies dentaires et unguéales et une alopécie. Une dizaine de mutations a déjà été observée chez des malades européens, toutes situées dans la région codant pour le domaine extracellulaire. On s'y

attendait un peu, à vrai dire, puisque la recherche de l'antigène BPAG2 (normalement présent dans la peau) s'était avérée négative en immunofluorescence dans les coupes cutanées de certains malades [5]. Voici qui vient augmenter nos connaissances sur l'ensemble des formes jonctionnelles d'épidermolyses bulleuses, ainsi définies parce que le clivage se produit dans la *lamina lucida* (*m/s n° 6/7, vol. 10, p. 731*) et où avaient déjà été découvertes de nombreuses mutations dans les gènes *LAMA3*, *LAMB3*, et *LAMC2*, codant pour la laminine, constituant majeur du réseau d'ancrage dermo-épidermique [6].

- [1. Nicolas JF, *et al. Med Sci* 1993; 9: 376-86.]
- [2. Meneguzzi G, *et al. Med Sci* 1993; 9: 387-95.]
- [3. Aumailley M, Verrando P. *Med Sci* 1993; 9: 926-33.]
- [4. Gatalica B, *et al. Amer J Hum Genet* 1997; 60: 352-65.]
- [5. Jonkman MF, *et al. J Clin Invest* 1995; 95: 1345-52.]
- [6. Uitto J, Pukkinen L. *Mol Biol Rep* 1996; 23: 35-46.]