

■■■■ **La rencontre de la lorricrine et des érythrokratodermies.** La révision nosologique des kéra-
toder-
mies ne fait que commencer (*m/s*
n° 10, vol. 12, p.1174-5). Dès 1911
Darier décrivait l'érythrokratoder-
mie verruqueuse en nappes, symé-
trique et progressive, désormais
désignée par l'acronyme PSEK,
avec ses plaques érythémateuses
symétriques apparaissant rapide-
ment après la naissance et accom-
pagnées d'une hyperkératose
palmo-plantaire. Par la suite, on
individualisa l'érythrokratodermie
variabilis (EKV), dont les régions
érythémateuses ont des contours
découpés comme des côtes sur une
carte de géographie (mais dont la
distribution varie d'une heure à
l'autre). On se demanda alors si ces
deux maladies génétiques autosom-
iques dominantes n'étaient pas
des variantes cliniques d'une seule
entité, d'autant plus qu'une obser-
vation faisait état, dans une même
famille, de deux sœurs atteintes,
l'une de PSEK et l'autre d'EKV.
Puis les analyses de ségrégation
situèrent le locus d'EKV en 1p32-
34, dans une région où se trouvent
des gènes codant pour les
connexines Cx37 et Cx40 [1],
excellents candidats puisqu'ils
interviennent dans la différenciation
de l'épiderme. Mais ce locus
fut exclu dans les familles de PSEK.
Désormais, on peut affirmer que
PSEK et EKV sont bien deux der-
matoses distinctes [2]. En effet,
dans une famille japonaise atteinte
de PSEK, une mutation du gène
LOR codant pour la lorricrine vient
d'être observée. Rappelons que la
lorricrine est le composant structu-
ral majeur de l'enveloppe cornée
qui se forme, sous la membrane
plasmique des kératinocytes, au
cours de leur différenciation termi-
nale. La présence d'agrégats intra-
nucléaires de lorricrine n'affirme
pas la responsabilité du gène dans
le déterminisme de la maladie,
mais elle est absente de l'enveloppe
cornée des kératinocytes alors que
l'involucrine y est abondante, situa-
tion contraire à la normale où la

lorricrine est le composant majori-
taire. La classification des kéra-
toder-
mies n'en est pas simplifiée
pour autant puisqu'une mutation
du même gène *LOR* a été rappor-
tée dans le syndrome de Vohwin-
kel, une forme de kéra-
toder-
mie palmo-plantaire avec ichthyose [3].
Fait intéressant, les deux mutations
se ressemblent étrangement: il
s'agit dans les deux cas de l'inser-
tion d'une paire de bases, entraî-
nant une rupture du cadre de lec-
ture avec report du codon de
terminaison octroyant à la protéine
22 acides aminés supplémentaires.
Il y a tout lieu de penser que ces
mutations empêchent la plupart
des pontages entre les molécules
de lorricrine et une partie des liai-
sons lorricrine-involucrine. Mais
comment expliquer la présence de
peau saine? Chez le souriceau nou-
veau-né dont le gène *Lor* est inva-
lidé, la période érythémateuse ne
dure que quelques jours, compen-
sée ensuite par une augmentation
de l'involucrine et de SPR-2 (de la
famille des petites protéines riches
en proline), qui ne restaurent tou-
tefois pas complètement l'imper-
méabilité de l'épiderme [3]. Il en
va peut-être de même dans la
PSEK. Mais pourquoi cette distribu-
tion symétrique des lésions? Pour-
quoi cette atteinte sélective des
paumes et des plantes? Il nous
reste encore beaucoup à apprendre
sur les hyperkératoses.

[1. Richard G, et al. *J Invest Dermatol*
1996; 107: 481 (résumé).]

[2. Ishida-Yamamoto A, et al. *Am J*
Hum Genet 1997; 61: 581-9.]

[3. Maestrini E, et al. *Nat Genet* 1996;
13: 70-7.]

■■■■ **Une forme rare de dysplasie ectodermique.** Dysplasie ectoder-
mique et épidermolyse bulleuse
sont habituellement des maladies
bien distinctes [1]. Mais l'observa-
tion d'un enfant de six ans, asso-
ciant une dysplasie de la peau et

des phanères à des lésions cuta-
nées aux points de pression posait
un problème diagnostique. La
biopsie montrait un épaississement
de l'épiderme et une augmenta-
tion des espaces intercellulaires,
surtout dans la couche suprabasale.
En microscopie électronique,
la perte de cohésion entre les kéra-
tinocytes s'accompagnait d'une
raréfaction des desmosomes, sans
amarre avec les filaments intermé-
diaires qui étaient compactés dans
la région périnucléaire. Il devenait
donc logique de soupçonner une
anomalie d'un des deux consti-
tuants majeurs des desmosomes: la
plakophiline 1 ou la β -caténine.
L'immunohistochimie montra une
absence complète de plakophiline
1 alors que la β -caténine était nor-
malement présente. Il ne restait
donc plus qu'à rechercher des
mutations dans le gène codant
pour la plakophiline 1: *PKP1*.
L'équipe anglaise étudiant cet
enfant put ainsi montrer qu'il était
hétérozygote composite pour avoir
reçu de chacun de ses parents une
mutation non-sens entraînant la
présence d'un codon de terminai-
son prématuré [2]. C'est la pre-
mière fois que *PKP1* est impliqué
dans une génodermatose. Une
autre plakophiline, *PKP2*, vient
d'être récemment isolée qui est
plus largement distribuée dans le
tissu épithélial que *PKP1*, limitée
essentiellement à l'épithélium strati-
fié [3]. On peut donc s'attendre
à ce que des mutations du gène
PKP2, aboutissant à une absence
de protéine, entraînent des lésions
cutanées encore plus sévères.

[1. Meneguzzi G, et al. *Med Sci*
1993; 9: 387-95.]

[2. McGrath JA, et al. *Nat Genet*
1997; 17: 240-4.]

[3. Mertens C, et al. *J Cell Biol* 1996;
135: 1009-25.]

■■■■ **La fantaisie finlandaise.** Les
lecteurs de *médecine/sciences* n'ont
pas manqué d'être informés de

l'implication du gène codant pour la transglutaminase I (*TGMI*) dans l'ichthyose lamellaire (LI) (*m/s n° 5, vol. 11, p. 765*) – responsable de ces fameux « bébés collodion » – qui, avec l'érythrodermie congénitale (CIE), constitue le groupe des ichthyoses congénitales autosomiques récessives (ARCI). Diverses mutations de *TGMI* furent découvertes de par le monde mais, avant d'étudier les familles finlandaises, les généticiens de ce pays s'attendaient à trouver une mutation unique avec effet fondateur, comme pour beaucoup d'autres de ces maladies récessives, plus fréquentes en Finlande et pour lesquelles on parle d'« héritage finlandais ». En effet, pour des raisons géographiques, culturelles, linguistiques et politiques, la population finlandaise est restée génétiquement isolée depuis son peuplement par un petit groupe humain remontant à environ 2000 ans. Ces généticiens se trompaient. Ils ont eu, en effet, la surprise de découvrir cinq mutations différentes et de s'apercevoir que, pour une même mutation, Arg¹⁴² → Cys, l'analyse des haplotypes démontrait au moins deux origines indépendantes. Grâce à cette étude, il s'avère que le gène *TGMI* codant pour la transglutaminase des kératinoctes, est impliqué dans les deux types d'ichthyose congénitale et que des mutations récurrentes surviennent dans la région codant pour Arg141 et Arg142. Ces résidus sont très conservés dans les transglutaminases (en particulier dans la plus connue de ces enzymes, le facteur XIII de la coagulation) et il semble que toute substitution doive entraîner une modification de structure de la protéine et la rendre plus propice à la dégradation.

[1. Laiho E, *et al. Am J Hum Genet* 1997; 61 : 529-38.]

■■■■ **Au bout du canal, le silence et les intermittences du cœur.** Le syndrome de Romano-Ward, ou syn-

drome du QT long, est une anomalie électrocardiographique, de transmission autosomique dominante, pouvant être causée par des mutations de plusieurs gènes codant tous pour des canaux ioniques [1] dont deux canaux potassiques : *HERG* pour la composante à activation rapide (I_{Kr} pour *rapid*) et *KVLQT1* transportant un courant potassique dépendant du potentiel à activation rapide et à désactivation lente [2]. Les équipes de Ketty Schwarz et de Christine Petit ont récemment montré que le gène *KVLQT1* était aussi impliqué dans le syndrome de Jervell-Lange-Nielsen (JLN), maladie récessive dans laquelle une surdité congénitale profonde vient s'ajouter à des troubles du rythme cardiaque sévères liés à l'existence d'un QT long (*m/s n° 5, vol. 13, p. 718*) [3]. Des mutations de *KVLQT1* furent ensuite retrouvées dans la plupart des familles de JLN, quelles que soient leurs origines ethniques [4, 5]. Mais dans cette maladie, comme dans le syndrome de Romano-Ward, il existe une hétérogénéité génétique car, dans une famille où *KVLQT1* avait été exclu, un autre gène, *IsK*, vient d'être mis en cause. Loin de compliquer la situation, cette découverte renforce la cohérence du système car *KVLQT1* et *IsK* interagissent. Ils codent respectivement pour deux sous-unités, KvLQTI et IsK (une glycoprotéine membranaire), s'associant pour former un canal qui transporte un courant potassique à rectification entrante retardée (I_{Ks}) [6, 7]. Dans la famille étudiée [4], la mutation, observée à l'état homozygote chez les malades atteints de JLN, porte sur la région transmembranaire de la protéine IsK (ou MinK), causant très probablement une modification de structure perturbant la fonction du canal potassique. Ainsi, on possède une nouvelle preuve que le canal I_{Ks} intervient à la fois sur l'homéostasie potassique du cœur et sur celle de l'oreille interne. Pour compléter le tout, il reste à trouver des malades atteints de JLN qui auraient, d'une part, une mutation

dans le gène *KVLQT1* et, d'autre part, une mutation dans le gène *IsK*. Ce type d'hérédité digénique, sur deux locus non liés, fut déjà décrit dans une forme de rétinite pigmentaire et rapporté dans *médecine/science* par J.C. Dreyfus (*m/s n° 8-9, vol. 10, p. 908*).

- [1. Mercadier JJ, *et al. Med Sci* 1995; 11 : 1453-9.]
- [2. Wang K, *et al. Nat Genet* 1996; 12 : 17-23.]
- [3. Neyroud N, *et al. Nat Genet* 1997; 15 : 186-9.]
- [4. Tyson J, *et al. Hum Mol Genet* 1997; 6 : 2179-85.]
- [5. Schulz-Bahr E, *et al. Nat Genet* 1997; 17 : 267-8.]
- [6. Barhanin J, *et al. Nature* 1996; 384 : 78-80.]
- [7. Sanguinetti M, *et al. Nature* 1996; 384 : 80-3.]

■■■■ **Les tafazzines au cœur.** Cardiomyopathie, faiblesse musculaire, petite taille et neutropénie, tels sont les signes qui caractérisent le syndrome de Barth. Le gène impliqué dans cette maladie, *G4.5*, localisé en Xq28, comporte onze exons. Il code, en raison d'épissages alternatifs portant sur les exons 5, 6 et 7, pour toute une série de protéines présomptives, appelées tafazzines (*m/s n° 6, vol. 12, p. 835*). Ce gène semble très conservé dans l'évolution des espèces puisqu'on le retrouve dans le génome de *Caenorhabditis elegans* et de *Saccharomyces cerevisiae*. Les tafazzines sont synthétisées en abondance dans de nombreux tissus, mais on ignore encore leur fonction. Certaines découvertes récentes viennent nous éclairer sur leur rôle. Plusieurs autres cardiomyopathies liées à l'X avaient été rapportées et répertoriées sous diverses rubriques dans OMIM (*mendelian inheritance in man*): cardiomyopathies dilatées, fibroélastose endocardique, forme néonatale létale avec anomalie isolée du ventricule gauche. On avait observé que les gènes responsables de ces mala-

dies étaient co-localisés avec celui du syndrome de Barth. On sait maintenant qu'elles peuvent être effectivement dues à des mutations de ce même gène [1, 2]. La relation entre la nature des mutations et les diverses formes cliniques n'apparaît pas encore clairement car les mutations se répartissent sur l'ensemble du gène, y compris dans des exons alternatifs. Toutefois, pour la forme la plus sévère observée dans une famille dans laquelle tous les sujets touchés décèdent en période néonatale [3], la mutation, une délétion ponctuelle dans l'exon 8, est la seule à empêcher la production de la totalité des tafazzines présomptives. On conçoit donc que son retentissement soit plus grave. Certaines de ces protéines jouent très probablement un rôle essentiel dans le développement du myocarde au cours de la vie fœtale et néonatale. Mais il faudrait désormais pouvoir les étudier directement dans les tissus afin de comprendre leur(s) fonction(s) dans les différents types de cellules, chez les sujets normaux, dans le syndrome de Barth et dans ces diverses cardiomyopathies.

[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.]

[3. Gedeon AK, *et al. J Med Genet* 1995; 32: 383-8.]

■■■■ **Région Xq28 et fausses-couches.** On sait qu'un locus contrôleur de l'inactivation de l'X fut découvert chez la souris dans la même région que *Xist*: *Xce* (pour *X controlling element*). Il comporte au moins quatre allèles représentant une sorte de gradient, conférant aux chromosomes X murins une tendance plus ou moins forte à rester actifs. C'est pourquoi, dans les familles où l'inactivation de l'X semble échapper au hasard, l'homologue du locus *Xce* de la souris fut recherché, mais sans succès [1]. La grande famille qui vient

d'être étudiée récemment, avec inactivation préférentielle de l'X maternel transmise sur quatre générations, n'a pas permis de retrouver un *XCE* humain mais apporte cependant des données nouvelles fort intéressantes [2]. L'équipe de E. Hoffman (Pittsburg, PA, USA) qui l'étudia fit d'abord l'hypothèse que l'inactivation préférentielle était transmise comme un caractère mendélien. Parmi les cinquante femmes de la famille étudiées, furent considérées comme porteuses du trait celles dont l'X paternel était actif dans 95% ou plus des cellules. La corrélation entre les pourcentages d'inactivation dans deux tissus, les cellules sanguines et la muqueuse buccale, est très forte; il existe deux groupes de femmes distincts dans cette famille, les unes porteuses d'une répartition normale des X actifs et inactifs, les autres ayant une inactivation préférentielle de l'X maternel; la transmission du trait se fait uniquement par les femmes et ségrège avec la région Xq28 (la région Xq13, localisation du gène *XIST* étant exclue). Or, dans cette famille, il existe une délétion en Xq28 allant de l'intron 22 du gène du facteur VIII de la coagulation au marqueur *DXS115* (correspondant à 800 kb environ). Toutes les femmes porteuses du trait ont hérité cette délétion. Et ces dernières ont, en outre, présenté un nombre de fausses-couches significativement augmenté (32%). Le sexe des produits d'avortement n'a pu être vérifié, mais l'analyse de l'arbre généalogique montre qu'aucune de ces femmes n'a donné naissance à un garçon hémophile, et que la répartition des sexes dans leur descendance (22 filles pour 14 garçons) est en faveur d'un effet léthal retardé chez les mâles. Quelles conclusions générales peut-on tirer de cette étude familiale, étayée par une analyse comparative soigneuse de 64 femmes témoins? Dans la région délétée ici, existerait un facteur dont la perte causerait un net désa-

vantage pour les cellules dont l'X actif est le chromosome avec la délétion; par exemple, une prolifération moindre, ou une plus grande susceptibilité à l'apoptose. Les femmes hétérozygotes compenseraient le handicap des cellules porteuses du trait par un développement accru des cellules normales (d'où l'X paternel préférentiellement actif dans 95% de leurs cellules). C'est un mécanisme du même type qui explique, à l'inverse, l'inactivation préférentielle de l'X normal chez les femmes porteuses d'une translocation X-autosome (*m/s n° 1, vol. 8, p. 75*). Il ne s'agirait cependant pas ici d'un facteur systématiquement léthal pour la cellule, comme dans les maladies dominantes liées à l'X, puisque les conceptus mâles se développent pendant le premier trimestre de la grossesse; mais les répercussions cellulaires de la délétion chez les sujets mâles hémizygotes pour l'X modifié seraient telles qu'elles aboutiraient à un avortement spontané du premier trimestre (à un âge gestationnel moyen de deux mois). Il est bien peu probable que la région délétée contienne un *XCE* humain, puisqu'aucun locus analogue n'a été trouvé dans la région synténique d'Xq28 sur l'X murin. La perte des fœtus mâles est-elle due à un ou plusieurs gènes situés dans l'intervalle de 800 kb délété dans cette famille? C'est possible, d'autant plus qu'une perturbation de l'inactivation fut aussi observée dans une autre microdélétion de la région Xq28 (*m/s n° 8, vol. 11, p. 1188*). Encore faut-il le démontrer. Plusieurs équipes de recherche s'y emploient activement car les causes génétiques des avortements spontanés n'ont pas encore été élucidées alors que ceux-ci représentent un important problème en santé publique.

[1. Naumova AK, *et al. Am J Hum Genet* 1996; 58: 1111-9.]

[2. Pegoraro E, *et al. Am J Hum Genet* 1997; 61: 160-70.]

■■■■ **Trisomie 21 et biosynthèse des purines.**

La biosynthèse des purines est essentielle à de nombreux mécanismes cellulaires et très probablement soumise à des régulations variables selon les tissus. Au cours de la synthèse *de novo*, une des deux voies métaboliques chez l'homme, la conversion du phosphoribosyl pyrophosphate en inosine monophosphate se fait en dix étapes. Un gène unique code pour trois d'entre elles, de façon linéaire, non chevauchante : le gène *GARS-AIRS-GART*. En partant de l'extrémité 5', il code successivement pour la glycinamide ribonucléotide synthétase (GARS), l' amino-imidazole ribonucléotide synthétase (AIRS), et enfin la glycinamide ribonucléotide formyltransférase (GART), ces enzymes catalysant respectivement les deuxième, cinquième et troisième étapes de la biosynthèse. Et, grâce à un site donneur d'épissage situé dans l'intron séparant la région codant pour GARS de celle codant pour AIRS, il produit deux types de transcrits : soit une protéine trifonctionnelle *GARS-AIRS-GART*, soit uniquement un domaine protéique GARS. Trois raisons poussèrent des chercheurs canadiens et américains [1] à étudier ce gène dans les tissus des sujets trisomiques 21 : (1) le gène est situé en 21q22.1, donc se trouve en triple exemplaire chez les trisomiques 21 ; (2) ces derniers ont une augmentation des concentrations sériques en purines ; (3) il semble y avoir une relation entre une anomalie de la synthèse des purines et l'existence de retards mentaux (*m/s n° 6, vol. 8, p. 621*). Des anomalies cérébelleuses ayant été observées en IRM chez les trisomiques 21, une étude comparative de la synthèse des deux types de protéines fut effectuée sur du tissu cérébelleux de sujets normaux et trisomiques 21 en période pré et postnatale à l'aide d'anticorps mono et polyclonaux spécifiques de chacun des domaines enzymatiques. Alors que la protéine trifonctionnelle *GARS-AIRS-GART* et l'enzyme GARS diminuent pro-

gressivement pour devenir indétectables vers le 20^e jour après la naissance chez les sujets normaux, chez les trisomiques 21, *GARS-AIRS-GART* continue à être synthétisée plus longtemps (jusque vers le 49^e jour). Quant à GARS, aucune diminution n'est observée pendant la période postnatale, ce qui laisse supposer que cette enzyme se maintient chez les trisomiques et agit directement sur la régulation de la synthèse des purines.

[1. Brodsky G, *et al. Hum Mol Genet* 1997 ; 6 : 2043-50.]

■■■■ **Le système Cre-LoxP fait son entrée en cytogénétique.**

Depuis quelques années, le système de recombinaison *Cre-LoxP* est utilisé avec grand profit en génétique moléculaire [1]. On le savait aussi capable de reproduire des réarrangements chromosomiques du type de ceux qui sont observés dans les leucémies et les cancers [2-4]. Mais le système *Cre-LoxP* est aussi capable d'agir à l'échelle d'un chromosome entier. Il offre, en effet, la possibilité de produire n'importe quelle monosomie dans le lignage cellulaire de son choix. Chez la drosophile ou la levure, on le sait depuis longtemps, la présence d'ADN recombiné par une recombinaison spécifique (FLP ou cre) peut entraîner la perte d'un chromosome porteur du site de reconnaissance (FRT ou LoxP). De l'échange inégal, résulte une inversion de l'orientation et la formation de deux chromosomes anormaux : un chromosome acentrique portant le matériel distal à l'échange et un chromosome dicentrique portant le matériel proximal à l'échange. Ces deux chromosomes anormaux seront perdus au cours de divisions ultérieures, le premier parce qu'il est dépourvu de centromère, et le second parce que la présence de deux centromères le rend instable à chaque division cellulaire. Une équipe californienne [5] vient de démontrer que cette méthode fonc-

tionne chez la souris. Des souris mâles reçoivent un transgène constitué d'une série de sites *LoxP* dont une copie est inversée. L'intégration se fait dans le chromosome Y dont la perte a l'avantage de n'être pas létale. Ces souris sont accouplées à des femelles homozygotes pour le transgène *β-actine-cre* qui est ubiquitaire et qui s'exprime chez l'embryon dès le stade blastocyste. La descendance est composée de 4 mâles et de 100 femelles dont la moitié sont des mâles ayant perdu leur Y et se développant comme des femelles X0. Cette perte de l'Y survient, comme prévu, très tôt puisque la plupart des cellules des embryons de 7,5 jours en sont déjà dépourvues et que toutes les cellules des embryons de 10,5 jours sont X0. La présence de quatre mâles XY est due à la délétion du segment inversé, survenu avant que ne se produise le *crossing over* inégal. Cela prouve que Cre est capable de faire une recombinaison en *cis* entre deux sites *LoxP* non adjacents, mais de façon exceptionnelle. Ce travail, qui est évidemment très grossier comparativement aux mutations ponctuelles très ciblées que le système *Cre-LoxP* est susceptible de réaliser, démontre qu'il est possible de créer toutes sortes de modèles d'anomalies chromosomiques humaines avec monosomies spécifiques, comme il s'en produit dans certains tissus soit au cours du développement embryonnaire où elles sont cause d'avortements spontanés, soit au cours de processus néoplasiques (monosomie 7 dans les leucémies myéloïdes, par exemple [6]).

- [1. Viville S. *Med Sci* 1995 ; 11 : 735-46.]
- [2. Babinet C. *Med Sci* 1995 ; 11 : 1154-7.]
- [3. Larsen C. *Med Sci* 1990 ; 6 : 344-51.]
- [4. Larsen C, *et al. Med Sci* 1994 ; 10 : 1127-35.]
- [5. Lewandoski M, Martin GR. *Nat Genet* 1997 ; 17 : 223-5.]
- [6. Luna-Fineman S, *et al. Blood* 1995 ; 85 : 1985-99.]