



provenant du SNS, augmentèrent leur production d'os. L'élément important est que la masse osseuse de ces souris est restée intacte alors que celle des souris non traitées par le propranolol décroissait.

En résumé, ces études ont montré que la leptine inhibe la formation osseuse par l'intermédiaire du SNS, et que le blocage de cette régulation peut être utilisé pour contrebalancer une perte osseuse pathologique (Figure 1). Cette situation prévaut chez la souris. Mais qu'en est-il chez l'homme? Pour l'instant, et malgré leur utilisation fréquente et déjà ancienne, il n'existe pas de données cliniques démontrant un effet positif des  $\beta$ -bloquants sur la masse osseuse. Cette constatation ne va cependant pas à l'encontre de notre modèle car, dans le domaine scientifique, l'absence de résultat n'est pas une preuve; des études rétrospectives ou prospectives pourront seules apporter une réponse claire dans le futur. Il existe cependant toute une série d'arguments indirects qui d'ores et déjà suggèrent que nos résultats seront transposables à l'homme. Premièrement, il n'existe pas d'exemple où une protéine, qui est présente chez la souris et chez l'homme,

assure une fonction physiologique majeure différente dans les deux espèces. Deuxièmement, les autres fonctions de la leptine sont conservées chez les mammifères. Troisièmement, le traitement par les  $\beta$ -bloquants est depuis longtemps connu comme le mode d'intervention le plus efficace pour soigner une maladie humaine appelée algoneurodystrophie dont l'un des symptômes majeurs est... une ostéoporose.

♦  
**Control of bone mass by leptin occurs through the sympathetic nervous system**

## RÉFÉRENCES

1. Ducy P, Amling M, Takeda S, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000; 100: 197-207.
2. Karsenty G, Ducy P. Contrôle de la formation osseuse par l'axe hypothalamique: une nouvelle fonction de la leptine. *Med Sci* 2000; 16: 289-90.
3. Takeda S, Eleftheriou F, Levasseur R, et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell* 2002; 111: 305-17.
4. Kristensen P, Judge ME, Thim L, et al. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature* 1998; 393: 72-6.
5. Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, et al. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell* 1997; 88: 131-41.
6. Vaisse C, Clement K, Guy-Grand B, Froguel P. A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. *Nat Genet* 1998; 20: 113-4.
7. Halaas J L, Boozer C, Blair-West J, et al. Physiological response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 8878-83.
8. Bray GA, York DA. The MONA LISA hypothesis in the time of leptin. *Recent Prog Horm Res* 1998; 53: 95-117.

## NOUVELLE

### Fentes et brides : une même étiologie pour deux syndromes a priori bien différents

Simone Gilgenkrantz

> Les gènes *IRF* (*interferon regulatory factor*), au nombre de 9, codent pour une famille de facteurs de transcription qui contrôlent l'expression de l'interféron après une infection virale. Mais il est probable qu'ils interviennent aussi dans bien d'autres domaines, en particulier dans le contrôle du développement embryonnaire, comme en atteste la récente implication d'*IRF6* dans deux maladies à transmission autosomique dominante: le

syndrome de van der Woude et le syndrome du pterygium poplité [1].

#### Le syndrome de van der Woude (VWS)

Parmi les syndromes associés à des fentes labio-palatines, le VWS a été très tôt individualisé car il est caractérisé par la présence de deux petits pertuis symétriques au niveau de la lèvre inférieure (Figure 1A) qui permettent d'identifier cette variété de fente palatine pouvant s'accompagner de fente

labiale - mais jamais l'inverse - et de pouvoir affirmer son caractère autosomique dominant (pénétrance de 96,7 %). Les analyses de ségrégation familiale ont montré que le locus se situe en 1q42-q41 [2]. La recherche du gène fut ren-

due difficile par la présence de nombreux polymorphismes (*single nucleotide polymorphism*) à ce locus (environ 1 pour 1900 pb). C'est finalement grâce à une paire de jumeaux monozygotes discordants pour le VWS que la preuve fut faite de l'implication d'*IRF6* dans la maladie [1]. En effet, seul le jumeau atteint était porteur d'une mutation non-sens dans l'exon 4, absente chez le jumeau sain et chez les parents. Par la suite, l'équipe ayant fait cette constatation a

9, rue Basse,  
54330 Clerey-sur-Brenon,  
France.  
s.gilgenkrantz@chu-nancy.fr

retrouvé des mutations dans 45 familles avec VWS. Comme on pouvait s'y attendre du fait des variations phénotypiques intra-familiales rapportées depuis longtemps (en particulier la coexistence dans une même famille de fentes palatines et de fentes labio-palatines), l'étude moléculaire a confirmé qu'une même mutation peut causer les deux types de malformations.

### Le syndrome des pterygium poplités (PPS)

Il se caractérise par une bride cutanée généralement bilatérale située dans la région postérieure des membres inférieurs et s'étendant de l'ischion au talon (Figure 1D et E). Celle-ci empêche l'extension normale du membre inférieur. Une correction chirurgicale peut être obtenue, en prenant soin de respecter le nerf sciatique qui est souvent situé dans le pterygium. Dans le PPS, au contraire de la maladie des pterygium multiples, il n'est jamais observé de pterygium des bras ou du cou [3]. En revanche, une fente palatine ou labio-palatine, accompagnée des pertuis pathognomoniques du VWS, peut accompagner le pterygium, ainsi que d'autres anomalies: scrotum bifide et cryptorchidie chez le garçon, hypoplasie des grandes lèvres chez la fille, ankyloblépharon\* (Figure 1F), et syndactylies [4].

Le locus du PPS, syndrome également autosomique dominant, ayant été situé dans la même région que celui du VWS, il était logique de faire une étude moléculaire du gène *IRF6* chez des malades avec PPS. Des mutations furent trouvées chez 13 familles permettant donc d'affirmer que ces deux maladies génétiques sont alléliques.

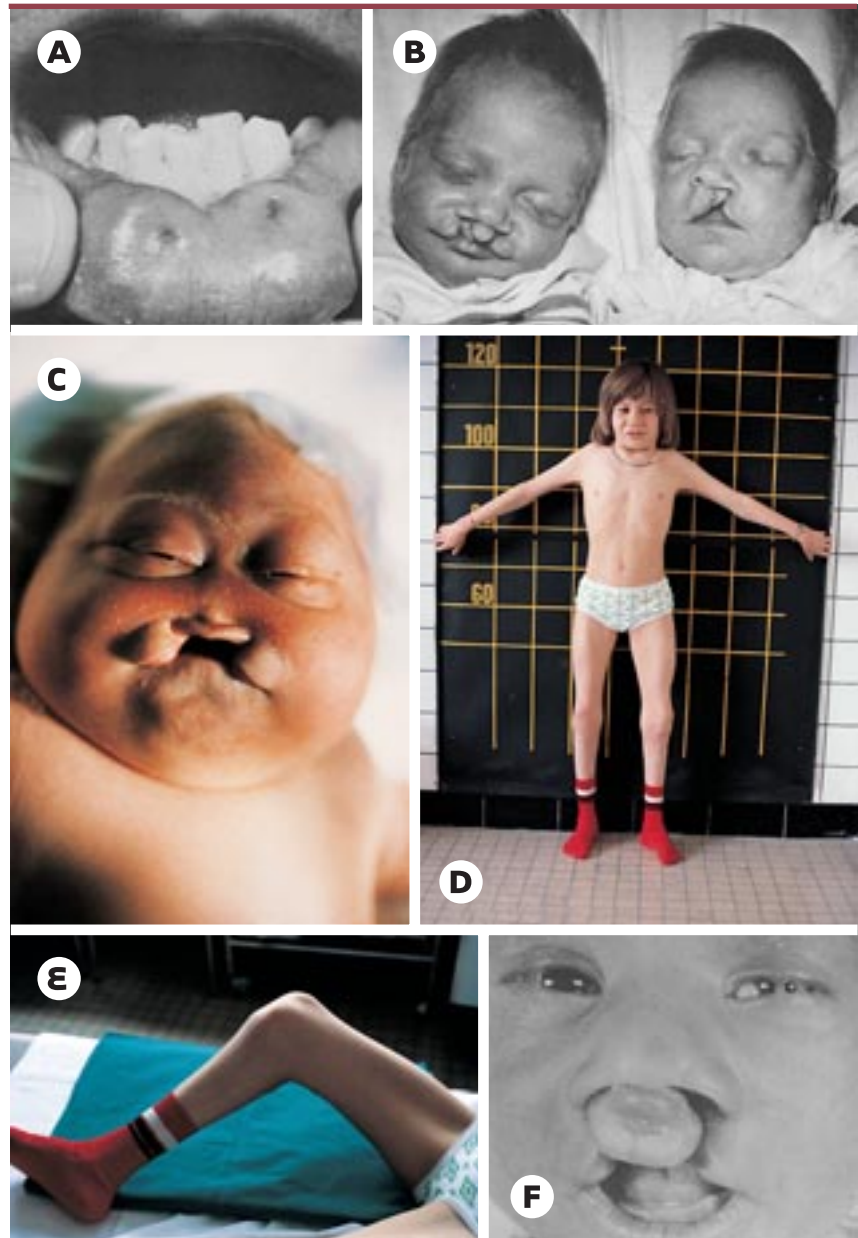
### Le gène *IRF6*

Il code pour un facteur de transcription possédant un domaine HLH (*helix-loop-helix*) de fixation à l'ADN très conservé au cours de l'évolution, ainsi qu'un domaine de liaison protéique appelé SMIR (*smad interferon regulatory factor-binding domain*). Des études sur *IFR3* et *IFR7* montrent que le domaine SMIR est nécessaire pour l'association des smad en

homo- et hétérodimères. Ceux-ci passent dans le noyau où ils s'associent à d'autres facteurs de transcription pour se lier aux séquences spécifiques de l'ADN.

Presque toutes les mutations se situent dans l'un ou l'autre de ces deux domaines qui semblent donc essentiels pour la fonction d'*IRF6*. Mais, tandis que les mutations de VWS se répartissent également dans les deux

domaines, les mutations de PPS se trouvent presque exclusivement dans le domaine de liaison à l'ADN, et concernent des acides aminés essentiels à la fixation à l'ADN. À cet égard, la substitution Arg84 par une cystéine ou une histidine (dans 7 familles) est exemplaire car seule l'arginine est capable de former un pont hydrogène avec la guanine de la séquence reconnue sur l'ADN. L'incapacité



**Figure 1. Anomalies oro-faciales et pterygium poplité.** A. Pertuis à la lèvre inférieure dans le syndrome de van der Woude. B. Jumeaux monozygotes avec fente labio-palatine à expressivité variable. C. Holoprosencéphalie avec hypoplasie du bourgeon médian. D. Fillette atteinte de pterygium poplité. E. Pterygium empêchant l'extension du membre inférieur. F. Ankyloblépharon avec double fente labiale et fente palatine.

\* Fusion congénitale des deux paupières par un ou plusieurs ponts filamenteux.



d'IRF6 de se fixer à l'ADN tout en conservant son pouvoir de liaison avec d'autres protéines produirait donc un effet dominant négatif. En revanche, les mutations observées dans le VWS, mutations tronquantes le plus souvent, aboutissent à une perte de fonction complète d'IRF6 conduisant à une haplo-insuffisance. Celle-ci agirait essentiellement sur le développement oro-facial. Toutefois, les variations phénotypiques sont en réalité plus complexes, avec chevauchement des deux syndromes. Ainsi, dans 4 familles de PPS, on trouve des sujets ayant uniquement des malformations oro-faciales de type VWS et dans 32 familles étiquetées VWS, on trouve toutes sortes de malformations oro-faciales. D'où l'hypothèse de gènes modificateurs modulant la fonction de la protéine IRF6, comme ce variant Val274Ile observé dans une région très conservée de SMIR que l'on trouve assez fréquemment dans la population générale (3 % chez les Européens, 20 % chez les Asiatiques).

#### Études d'expression d'IRF6

En analysant par RT-PCR et hybridation *in situ* l'expression d'IRF6 dans des tissus murins embryonnaires et adultes, on la

trouve maximale dans le palais secondaire des embryons de 14,5 et 15 jours. Sa courbe se superpose à celle de *TGFβ3* qui, conjointement à d'autres facteurs de transcription de la même famille, est indispensable à la fermeture du palais. Elle est très forte juste avant et au moment de la fusion palatine, ainsi que dans les bourgeons dentaires, les follicules pileux, le canal thyroïdienne et les organes génitaux externes.

#### Conclusions

Les fentes labiales et palatines sont associées à plusieurs centaines de maladies mendéliennes dont les causes moléculaires ont été peu à peu mises en évidence [5]. Mais les nombreuses étiologies des fentes non syndromiques restent encore à trouver. Il est possible que des fentes palatines isolées, sans pertuis à la lèvre inférieure, soient dues à des mutations d'IRF6. Mais surtout, la découverte de l'implication de ce gène dans des fentes palatines et des brides comme le pterygium poplité ou l'ankyloblépharon offre de nouvelles perspectives de recherche dans l'étude du développement cutanéomuqueux au cours de l'embryogénèse. ♦

#### Clefts and webs: same etiology for two syndromes at first sight very different

#### RÉFÉRENCES

1. Kondo S, Schutte BC, Richardson RJ, *et al.* Mutations in IRF6 cause Van der Woude and popliteal pterygium syndromes. *Nat Genet* 2002; 32: 285-9.
2. Houdayer C, Soupre V, Karcenty B, *et al.* Linkage analysis of 5 novel van der Woude syndrome kindreds to 1q32-41 markers further supports locus homogeneity of the disease trait. *Ann Genet* 1999; 42: 69-74.
3. Froster-Iskenius UG. Popliteal pterygium syndrome. *J Med Genet* 1990; 27: 320-6.
4. Lees MM, Winter RM, Malcolm S, *et al.* Popliteal pterygium syndrome: a clinical study of three families and report of linkage to the Van der Woude syndrome locus on 1q32. *J Med Genet* 1999; 36: 888-92.
5. Muenke M. The pit, the cleft and the web. *Nat Genet* 2002; 32: 219-20.

## NOUVELLE

### L'invalidation du gène de la fibuline-5 induit une élastinopathie

Marie-Paule Jacob

> Ce sont les fibres élastiques qui confèrent la propriété d'élasticité aux organes qui les contiennent (artères, poumons, peau, cartilages élastiques). L'analyse par les techniques biochimiques des différentes protéines ou glycoprotéines qui constituent ces fibres n'a jamais été complète du fait de leur totale insolubilité dans le cas de l'élastine, ou quasi-insolubilité pour les glycoprotéines de structure qui lui sont associées. Depuis

1987, les techniques de biologie moléculaire et d'invalidation de gènes chez la souris ont permis la caractérisation et l'étude structurale des différentes protéines et glycoprotéines composant les fibres élastiques (tropoélastine, fibrillines 1 et 2, MAGP [*microfibrillar-associated glycoproteins*]). La synthèse des fibres élastiques commence au 3<sup>e</sup>-4<sup>e</sup> mois de développement et se

poursuit durant la phase de croissance de l'individu. La fibrillogenèse débute par la synthèse des glycoprotéines de structure comme les fibrillines (*Figure 1, étape 1*) qui s'organisent dans l'espace extracellulaire et constituent une charpente sur laquelle se déposent les molécules de tropoélastine, précurseurs solubles de l'élastine (*Figure 1, étape 2*) (→). Les dernières étapes de la formation des fibres élastiques sont la désamination oxydative des lysines de la tropoélastine, catalysée par une lysyl oxydase, et la formation d'acides aminés de

Inserm U.460,  
Hôpital  
Bichat-Claude Bernard,  
46, rue Henri Huchard,  
75877 Paris Cedex 18, France.  
[jacob@bichat.inserm.fr](mailto:jacob@bichat.inserm.fr)

(→) m/s  
1996, n° 10,  
p. 1077 et  
2001, n° 3,  
p. 327